

Aus der Städtischen Klinik für Lungenkranke Heckeshorn,
Berlin 39 (Wannsee), Am Großen Wannsee 80
Direktor: Prof. Dr. med. Karl Ludwig Radenbach

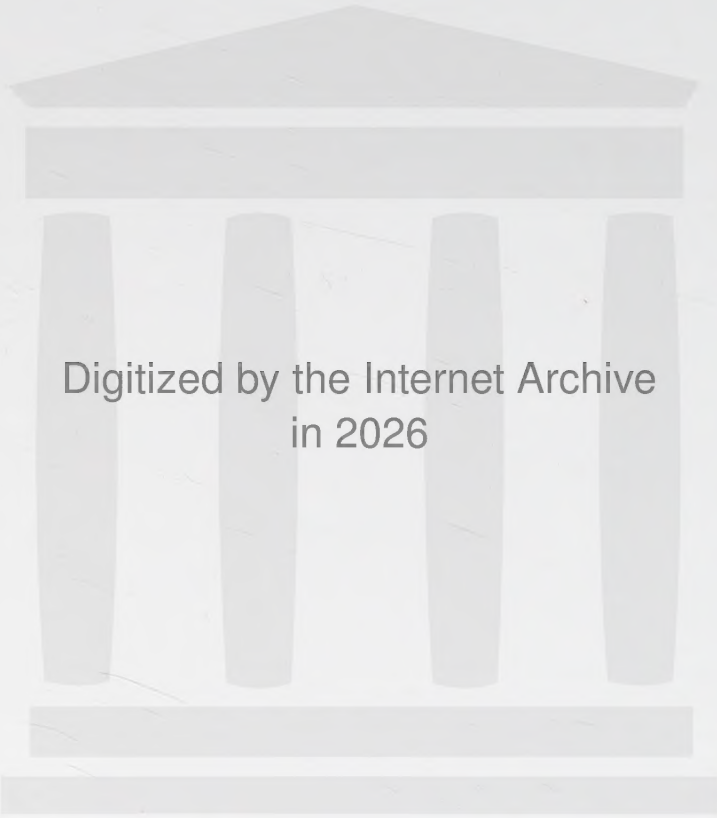
Frühergebnisse antituberkulöser Behandlung mit
Isoniazid und Para-Amino-Salicylsäure sowie mit
Isoniazid und Thiosemicarbazon bei frisch entdeckten,
mit chemischen Mitteln unvorbehandelten, kavernösen
Lungentuberkulosen bei Erwachsenen

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der medizinischen Doktorwürde
an den Medizinischen Fachbereichen
der Freien Universität Berlin

vorgelegt von
Karl Meyer
aus Anhaltsberg

1972



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41550805_0005

Aus der Städtischen Klinik für Lungenkranke Heckeshorn,
Berlin 39 (Wannsee), Am Großen Wannsee 80

Direktor: Prof. Dr. med. Karl Ludwig Radenbach

Frühergebnisse antituberkulöser Behandlung mit
Isoniazid und Para-Amino-Salicylsäure sowie mit
Isoniazid und Thiosemicarbazon bei frisch entdeckten,
mit chemischen Mitteln unvorbehandelten, kavernösen
Lungentuberkulosen bei Erwachsenen

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der medizinischen Doktorwürde
an den Medizinischen Fachbereichen
der Freien Universität Berlin

vorgelegt von

Karl Meyer

aus Anhaltsberg

Referent: Professor Dr. med. Karl B a r t m a n n

Korreferent: Professor Dr. med. Karl Ludwig Radenbach



Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen
Fachbereiche der Freien Universität Berlin

Pro...viert am: 19. Oktober 1972

M e i n e n E l t e r n
in Dankbarkeit

Inhaltsverzeichnis

	Seite
1. <u>Einleitung</u>	11
1.1 Abkürzungen	11
1.2 Fragestellung	12
2. <u>Durchführung der Untersuchung</u>	14
2.1 Behandlungsgruppen	14
2.2 Zuteilung der Patienten zu den Behandlungsgruppen	14
2.2.1 Definition der Zulassungs- und Ausschlußkriterien	14
2.2.2 Dosierung der Medikamente	15
2.3 Untersuchungen vor Therapiebeginn	17
2.3.1 Klinisch	17
2.3.2 Röntgenologisch	17
2.3.3 Bakteriologisch	19
2.3.3.1 Mikroskopie	19
2.3.3.2 Kultur	19
2.3.3.3 Resistenzbestimmung	19
2.4 Untersuchungen während der Therapie	20
2.4.1 Klinisch	20
2.4.2 Röntgenologisch	20
2.4.3 Bakteriologisch	20

	Seite
2.5	Kriterien des Behandlungsergebnisses 21
2.5.1	Klinisch 21
2.5.2	Röntgenologisch 21
2.5.3	Bakteriologisch 21
2.5.3.1	Mikroskopie 21
2.5.3.2	Kultur 22
2.5.3.3	Resistenzverhütung 22
2.5.4	Angewandte statistische Verfahren 23
3.	<u>Ergebnisse</u> 26
3.1	Übersicht über die Anfangsbefunde nach den Merkmalen: Alter der Tuberkulose Alter der Patienten Geschlecht Kavernenzahl Kavernengröße = Grundlagentabelle für die statistischen Untersuchungen 27
3.1.1	Weitere Tabellen von Anfangsbefunden 28
3.1.1.2	INH-Inaktivatoren 30
3.2	Ausgeschiedene Fälle 31

	Seite
3.3	Vergleich des Behandlungsergebnisses 32
3.3.1	Klinisch 32
3.3.1.1	Ergebnisse der Blutsenkungsgeschwindigkeit und des Blutbildes 32
3.3.1.2	Ergebnisse der Untersuchungen mit dem Zweifarbstofftest 37
3.3.2	Ergebnisse der röntgenologischen Untersuchungen 41
3.3.2.1	Befundrückbildung anhand des Ausmaßes der Verkleinerung des Durchmessers der größten Kaverne 41
3.3.2.2	Produkte aus den größten senkrecht aufeinander stehenden Kavernendurchmessern der Fälle mit großen Kavernen 43
3.3.2.3	Weitere röntgenologische Ergebnisse s. Anhang
3.3.3	Bakteriologisch 45
3.3.3.1	Vergleich nach qualitativen Merkmalen 45
3.3.3.1.1	Mikroskopische Konversionen 45
3.3.3.1.2	Kulturelle Konversionen 47
3.3.3.1.3	Resistenzverhütender Effekt 48
3.3.3.1.4	Sichtbare, aber nicht züchtbare Bakterien 48 (Kulturversager)
3.3.3.2	Vergleich nach quantitativen Merkmalen 49 (Keimzahlreduktion)

	Seite
3.3.3.2.1	Statistische Voruntersuchungen 49
3.3.3.2.2	Einfluß des Alters der Tuberkulose auf eine antituberkulöse Behandlung 49
3.3.3.2.3	Einfluß des Geschlechts auf eine antituberkulöse Behandlung 50
3.3.3.2.4	Einfluß des Alters des Patienten auf eine antituberkulöse Behandlung 52
3.3.4	Statistische Hauptuntersuchung 55
3.3.4.1	Vergleich der therapeutischen Wirksamkeit der Medikamentenkombination INH/PAS und INH/TSC 55
3.3.4.1.1	Gruppe mit Kavernen mit einem größten Kavernendurchmesser 2-4 cm 56
3.3.4.1.2	Gruppen mit Kavernen mit einem größten Kavernendurchmesser über 4 cm 56
3.4	Nebenwirkungen 57
4.	<u>Diskussion</u> 60
4.1	Statistische Verfahren (2.5.4) und zur Vergleichbarkeit der Befunde und Ergebnisse 60

	Seite
4.2.	Ergebnisse der bakteriologischen Untersuchungen (3.3.3)
4.2.1	Mikroskopische Konversionen (3.3.3.1.1)
4.2.2	Kulturelle Konversionen (3.3.3.1.2)
4.2.3	Resistenzentwicklung
4.3	Ergebnisse der röntgenologischen Untersuchungen (3.3.2)
4.4	Nebenwirkungen (3.4)
4.4.1	Zur Frage der Leberschädigung Ergebnisse der Untersuchungen mit dem Zweifarbstofftest (3.3.1.2)
4.4.2	Ergebnisse der Blutbilduntersuchungen (3.3.1.2)
4.4.3	Vergleich mit der Untersuchung der T.C.D.R.U.
5.	<u>Zusammenfassung</u>
6.	<u>Anhang</u> ab S.
7.	<u>Literatur</u>

6. Anhang

Reihenfolge der statistischen Untersuchungen

3.3.1 Vergleich des Behandlungserfolges Klinisch

3.3.1.2 Ergebnisse der Zweifarbstofftest- untersuchungen

Ergebnisse IT

Berechnungen nach dem Wilcoxon-Test
für Paardifferenzen

nach der Chi-Quadrat-Methode

Verhalten der Zweifarbstoffwerte bei
Patienten mit normalem oder patholo-
gischem Wert zu Behandlungsbeginn

Ergebnisse IT

Berechnung nach dem Wilcoxon-Test
für 2 Stichproben

Berechnung zum Verhalten der Werte bei
Patienten, bei denen auch nach Fortlas-
sen von TSC aus der Behandlung ein Zwei-
farbstoffwert bestimmt wurde.

Ergebnisse IT (Wilcoxon-Test 2 Stich-
proben)

Ergebnisse IP

Berechnung nach der Chi-Quadrat-Methode ..
nach dem Wilcoxon-Test für Paardifferenzen.

3.3 Vergleich des Behandlungsergebnisses

3.3.3 Bakteriologisch

3.3.3.1 Vergleich nach qualitativen Merkmalen

3.3.3.1.1 Mikroskopische Konversionen

Berechnungen nach Vierfeldertest
Ergebnisse nach 2 und 3 Monaten
IP und IT alle Fälle

3.3.3.1.2 Kulturelle Konversionen

Berechnung nach Vierfeldertest
Ergebnisse nach 3 Monaten, alle
Fälle IP und IT
Ergebnisse nach 3 Monaten für die
Gruppe mit Kavernen 2-4 cm, mehrere
über 4 cm, eine und mehrere

3.3.3.2 Vergleich nach quantitativen
Merkmalen

3.3.3.2.1 Statistische Voruntersuchungen

3.3.3.2.2 Einfluß des Alters der Tuberkulose
auf eine antituberkulöse Behandlung,
gemessen an der Keimzahlreduktion.

Ergebnisse nach 3 und 2 Monaten
Wilcoxon-Test für 2 Stichproben

3.3.3.2.3 Einfluß des Geschlechts der Patienten
auf eine antituberkulöse Behandlung,
gemessen an der Keimzahlreduktion.

Ergebnisse nach 3 Monaten, nach 2
Monaten. Berechnung nach dem Wilcoxon-Test für 2 Stichproben

3.3.3.2.4 Einfluß des Alters der Patienten
auf eine antituberkulöse Behandlung -
männliche Patienten unter 30 Jahre
gegen Patienten über 30 Jahre -
gemessen an der Keimzahlreduktion,
Berechnung nach dem Wilcoxon-Test
für 2 Stichproben sowie für Paardifferenzen -
weibliche Patienten über 45 Jahre
gegen weibliche Patienten unter 30 Jahre -

3.3.4 Statistische Hauptuntersuchung

3.3.4.1 Vergleiche der therapeutischen Wirksamkeit IP gegen IT.

3.3.4.1.1 Ergebnisse für die Gruppe mit Kavernen mit größtem Durchmesser 2-4 cm, gemessen an der Keimzahlreduktion, Berechnung nach dem Wilcoxon-Test für 2 Stichproben, Ergebnisse nach 2 und 3 Monaten.

3.3.4.1.2 Ergebnisse für die Gruppe mit Kavernen mit einem größten Kavernendurchmesser über 4 cm, Ergebnisse nach 2 und nach 3 Monaten.

Tabellen zur Rückbildung der röntgenologischen Befunde.

Behandlungsergebnisse bei Diabetikern

1. Einleitung

1.1 Abkürzungen

B.M.R.C.	British Medical Research Council
INH	Isonicotinsäurehydrazid Isonicotinoylhydrazin Isoniazid
PAS	Para-Amino-Salicylsäure
SM	Streptomycin
TSC	Thiosemicarbazon, Thiacetazon
T.C.D.R.U.	Medical Research Council's Tuberculosis and Chest Diseases Research Unit
IP	INH/PAS
IT	INH/TSC

1.2 Fragestellung

Die hier ausgewertete klinische Prüfung wurde 1958/59 durchgeführt. Damals waren Dreifachmedikamentenkombinationen als beste Methode zur Verhütung der bakteriellen Resistenz noch nicht bekannt. Zweierkombinationen waren die Regel.

In der Klinik für Lungenkranke Heckeshorn wurden die Kranken, die aufgrund der von AUERSBACH u. Mitarb. erarbeiteten Kriterien als risikobelastete Fälle galten, mit INH + SM täglich behandelt. Für die übrigen Patienten standen die Kombinationen INH + PAS sowie INH + Thiosemicarbazon (Conteben) zur Diskussion.

Die resistenzverzögernde Wirkung der PAS, die selbst eine schwache Eigenwirkung hat, war bekannt (LAUENER et al.; JOHNSON u. CORTE). Nachteilig war der hohe Preis der PAS und die Vielzahl der Nebenerscheinungen. In Kombination mit INH führte die Behandlung in etwa 10 % der Fälle zum Therapieabbruch.

TSC (Thiosemicarbazon) war vom Hersteller als Kombinationspartner empfohlen worden. Es wurde ein Kombinationspräparat herausgebracht, in dem die Dosierung des TSC aber nicht hoch war, wenn man 5 mg/kg INH als Tagesdosis geben wollte. Klinische Erfahrungsberichte bestätigten die gute Wirksamkeit (RENOVANZ, KÖSTER).

In diesen Prüfungen wurden jedoch keine Resistenzbestimmungen und exakte Prüfanordnungen (kontrollierter Versuch) durchgeführt.

Im kontrollierten Versuch wird die zu prüfende Therapieform mit einer Standardtherapie verglichen, wobei alle Variablen mit Ausnahme des Behandlungseffekts ausgeschaltet oder wenigstens unter Kontrolle gebracht sein sollen.

Dies wird im Prinzip dadurch erreicht, daß die neue Therapie und die Standardbehandlung nicht nacheinander, son-

dern gleichzeitig bei Gruppen von Patienten angewandt wird, und die Zuteilung zu den Gruppen streng zufällig erfolgt.

Die resistenzverzögernde Wirkung der TSC war also nicht erwiesen, schien aber möglich.

Als Dosis für die Prüfung wurde eine solche gewählt, der einerseits eine gewisse antituberkulöse Eigenwirkung zugesprochen werden konnte (ALWENS et al.), die andererseits gut verträglich war: 2 mg/kg Körpergewicht.

Wenn auch nach dem heutigen Stand der Erkenntnisse sowohl die Kombination INH + PAS als auch die Kombination INH + TSC in wirtschaftlich hochentwickelten Ländern als Initialbehandlung nicht mehr in Frage kommt, sind die Ergebnisse auch für diese Gebiete noch aktuell, weil dort ja die zweite Phase der Chemotherapie der Tuberkulose in einer INH-haltigen Zweier-Kombination besteht.

Von besonderem Interesse ist für die sog. Entwicklungsländer die Frage nach einer billigen Zweierkombination, da dort Zweierkombinationen auch als Initialbehandlung zur Debatte stehen (FOX). Neuerdings wird für diese Gebiete eine Dreierkombination für einige Wochen empfohlen.

Der Vorteil einer kombinierten Therapie INH + TSC besteht nicht nur darin, daß die Medikamente billig sind und somit einem weiten Patientenkreis zugänglich gemacht werden können, sondern auch darin, daß die beiden Medikamente wegen der geringen Substanzmenge gut ambulant zu verabfolgen sind, wohingegen die Einnahme der großen PAS-Menge in der ambulanten Therapie von den Patienten schwer durchzuführen ist. Ebenso stößt die Durchführung einer kontinuierlichen parenteralen Therapie in den Entwicklungsländern auf große Schwierigkeiten.

Das besondere Interesse an der Kombination mit TSC dokumentiert sich durch die wiederholt durchgeführten Untersuchungen des East African/British Medical Research

Council (Thiacetazone/Diphenylthiourea Investigation 1960, Second Thiacetazone Investigation 1963. Pretreatment Drug Resistance Report 1963).

In unserer Untersuchung wurde der Behandlungserfolg der Medikamentenkombination INH/TSC gegen die Standardkombination INH/PAS geprüft.

2. Durchführung der Untersuchung

2.1 Behandlungsgruppen

Gegenstand unserer Untersuchung sind die Behandlungsgruppen INH + PAS (IP) und INH + Thiosemicarbazon (IT).

Die Zahl der für die bakteriologischen und röntgenologischen Ergebnisse ausgewerteten Fälle betrug in der Gruppe

INH/PAS	=	49
INH/TSC	=	47

Bei der Auswertung reduzierten sich vielfach die Fälle für IP auf 45 und die für IT auf 46 Fälle. Dies war bedingt durch Fortlassen der Fälle mit älteren Tuberkulosen (AB-Fälle).

2.2 Zuteilung der Patienten zu den Behandlungsgruppen

Die Zuteilung der Patienten zu den beiden Behandlungsgruppen erfolgte zufällig nach den Aufnahmeummern.

2.2.1 Definition der Zulassungs- und Ausschlusskriterien

Bei den Patienten, die in die Behandlungsgruppen INH + PAS und INH + TSC aufgenommen wurden, mußte es sich um eine frisch entdeckte, kavernöse Lungentuberkulose mit kulturellem Bakteriennachweis handeln, die nicht mit chemischen Mitteln vorbehandelt war. Die ausgeschie-

denen Keime mußten gegen die verwendeten Mittel voll sensibel sein.

In die Therapiegruppen wurden aufgenommen Frauen ab 15 Jahren, Männer von 15-45 Jahren.

Die Männer über 45 Jahre wurden nicht aufgenommen, da diese sich nach vorangegangenen Untersuchungen von AUERSBACH u. Mitarb. als besonders risikobelastet erwiesen hatten.

Die Männer über 45 Jahre wurden mit INH + SM täglich behandelt.

Schwangere und Diabetiker wurden für die INH/TSC-Gruppe nicht zugelassen. In der INH/PAS-Gruppe befanden sich 3 Diabetiker, aber keine Schwangere. Schwangere mit TSC zu behandeln, erschien risikoreich, da z.B. ausführliche Untersuchungen von HINRICHS et al. sowie OKYAMA über den Gehalt an TSC (Conteben) in Placenta, Umbilicalblut, Muttermilch und in den verschiedenen Organen des Feten einen besonders hohen Gehalt an Conteben in der Leber des Feten ergeben hatten. Hinsichtlich der Möglichkeit einer Schädigung der fetalen Leber durch Contebenbehandlung wurde von den Autoren vor einer solchen Behandlung gewarnt.

Diabetiker wurden nicht in die INH/TSC-Gruppe aufgenommen, da von mehreren Autoren derzeit Störungen im Kohlenhydratstoffwechsel beschrieben worden waren (KALKOFF, REPKE), u.a. auch die Entstehung eines Diabetes mellitus (AUERSBACH; WAGNER u. MESSERICH).

Über einen nachteiligen Einfluß auf den Zuckerstoffwechsel durch Verabreichung von INH oder PAS lagen seinerzeit keine Berichte vor.

2.2.2

Dosierung der Medikamente

Die Medikamente wurden nach folgendem Dosierungsschema verabreicht:

kg Körpergewicht	INH	PAS	TSC
unter 60	300 mg	9 g	100 mg
60-80	350 mg	12 g	150 mg
über 80	400 mg	15 g	200 mg

- PAS nach g freier Säure -

Applikationsweise: INH wurde als reines Isoniazid gegeben. Morgens und mittags jeweils 100 mg, abends der Rest.

PAS wurde in 3-4 Einzeldosen verabreicht. Dabei wurde grundsätzlich Ca-PAS verabreicht, bei Unverträglichkeit war ein Versuch mit K-PAS vorgesehen.

TSC wurde als Conteben gegeben, und zwar in Einzeldosen zu 50 mg.

Die Patienten, die Conteben erhielten, bekamen abends Schonkost. Zusätzlich war darauf zu achten, daß die Speisen so wenig wie möglich biogene Amine enthielten (z.B. alte Käsesorten, Marinaden). Diese Maßnahme erfolgte aufgrund der Beobachtung von vorwiegend hautallergischen Erscheinungen unter Contebenmedikation. WOHLRABE sah häufig das Auftreten von Erythemen im Gesicht und am Oberkörper nach Genuß von Käse und Fischeiweiß.

BRANDNER vermutete als Ursache der allergischen Erscheinungen eine Anlagerung von Conteben als Hapten an Nahrungsmittelleiweiße.

Behandlungsdauer: Die Behandlungsdauer erstreckte sich in beiden Therapiegruppen über einen Zeitraum von 3 Monaten.

Bei den Patienten beider Therapiegruppen wurde die Therapie mit den Zweifachkombinationen nach 3 Monaten auf eine Dreifachkombination umgestellt (meist mit Streptomycin-Dihydrostreptomycin-Gemisch 1 g als drittem Kombinationspartner).

2.3 Untersuchungen vor Therapiebeginn

2.3.1 Klinisch

Bestimmung des Körpergewichts zur Festsetzung der Dosierung,

Durchführung eines Glucose-Belastungstests nach Staub-Traugott zur Erkennung eines subklinischen Diabetes mellitus bei Patienten der INH/TSC-Behandlungsgruppe,

Anfertigung eines Blutbildes,

Bestimmung der Blutkörperchensenkungsgeschwindigkeit,

Durchführung des Zweifarbstofftests nach ZIMMER, Galactose-Belastungsprobe nach LUDWIG in der Modifikation nach BAUER,

Bestimmung der Gallenfarbstoffe im Harn,
des Bilirubins im Serum,

Durchführung von Eiweißlabilitätsproben wie Reaktion nach TAKATA-ARA.

2.3.2 Röntgenologisch

- a) Anfertigung von Thoraxübersichtsaufnahmen in Hartstrahltechnik auf Papier sowie Simultanschichtaufnahmen (Tomogramme) im kavernisierten Gebiet in 1 cm Abstand.
- b) Festlegung des Schweregrades des röntgenologischen Befundes bzw. dessen Ausdehnung nach den Kriterien der "Diagnostischen Grundbegriffe und Klassifizierung der Tuberkulose", (1950) (Diagnostic standards).

Diese enthalten folgende Definitionen der Ausdehnung des Lungenbefundes:

minimal (minimal): "Geringfügige, auf einen kleinen Teil einer oder beider Lungen begrenzte Veränderungen"

gen ohne nachweisbare Cavernenbildung". Bei Fällen mit sogenanntem kleinkavernösen Zerfall reihten wir den Befund unter "minimal, Durchmesser der größten Kaverne 0-2 cm" ein.

"Die Gesamtausdehnung der Veränderungen soll - ohne Rücksicht auf ihre Verteilung - nicht größer sein als das Volumen Lungengewebe, das oberhalb des zweiten Sternocostalgelenks und dem Dorn des vierten oder dem Körper des fünften Brustwirbels einer Seite liegt".

moderate (mäßig ausgedehnt): "Es können eine oder beide Lungen ergriffen sein, jedoch soll die Gesamtausdehnung der Veränderungen folgende Grenzen nicht überschreiten: Leichte, disseminierte Veränderungen dürfen sich aber nicht mehr als das Volumen einer Lunge oder dessen Äquivalent ausbreiten. Dichte und konfluierende Veränderungen dürfen sich über nicht mehr als das Äquivalent eines Drittels des Volumens einer Lunge ausdehnen. Der Gesamtdurchmesser der Cavernen soll nicht geringer sein als 4 cm". In Abänderung hiervon bewerteten wir den Durchmesser der größten Kaverne.

far (weit ausgedehnt): "Die Veränderungen sind ausgedehnter als unter 'mäßig fortgeschritten' beschrieben.

- c) Aufgliederung der Befunde hinsichtlich des Alters der Tuberkulose nach den von BERG u.

SCHLICHT angegebenen Merkmalen

B_1 = nach röntgenologischem Befund und/oder Anamnese nicht älter als 1/2 Jahr

B_2 = älter als 1/2 Jahr bis 1 Jahr

AB = frischer Schub einer bereits erfolgreich behandelten Tuberkulose (ohne Chemotherapie)

- d) Bestimmung der Kavernenzahl (eine - mehrere) sowie Messung des größten Durchmessers der größten Kaverne.

- e) Zuordnung der Kavernen nach den Kavernentypen
 dickwandig = Wanddicke überwiegend mehr als 3 mm
 dünnwandig = Wanddicke überwiegend unter 3 mm
 pneumonisch = Kavernenwand gegen das umliegende Gewebe nicht abgrenzbar.

2.3.3 Bakteriologisch

2.3.3.1 Mikroskopie

Als Untersuchungsmaterial wurde Sputum eingesandt. Wurde nur Speichel ausgeworfen, wurde Magennüchternsaft untersucht. In diesem Falle erhielten die Patienten drei Tage lang eine milchfreie Kost.

Die Untersuchung erfolgte an zwei aufeinanderfolgenden Tagen. Vor der Untersuchung blieben die Patienten medikamentenfrei.

Das Untersuchungsmaterial wurde nach Anreicherung (mit einem Hypochlorit) fluoreszenzmikroskopisch auf säurefeste Stäbchen durchgemustert.

Die Angabe der Keimzahl wurde nach der Gaffky-Scala angegeben.

Als für die Auswertung maßgebliches Ergebnis wurde die höchste Gaffky-Zahl aus beiden Untersuchungen notiert.

2.3.3.2 Kultur

Das Untersuchungsmaterial war unbedingt frisch zu verarbeiten. Nach 20 Minuten dauernder Vorbehandlung mit höchstens 6 %iger Schwefelsäure wurde das Material gleichzeitig auf mehrere feste Nährböden (Hohn, Löwenstein, Gottsacker) und einen flüssigen Nährboden (Kirchner-Herrmann) teils mit, teils ohne Glycerin gegeben.

2.3.3.3 Resistenzbestimmung

Zur Resistenzbestimmung wurden Subkulturen angelegt. Dabei wurden zwei feste Nährböden und ein glycerin-freies Nährmedium verwendet.

Das Überimpfen wurde mit einer Öse von 3 mm lichter Weite bzw. mit einem äußeren Durchmesser von 4 mm durchgeführt. Eingesät wurde eine Öse mit einem Keimgewicht - eingestellt nach Trübung - von etwa 10^{-3} mg.

Die Kulturen wurden nach 3 Wochen abgelesen.

Die Empfindlichkeit der Keime gegen die verwendeten Medikamente wurde wie folgt beurteilt: Als sensibel galten

Für INH: Hemmung bei einer Konzentration von 0,05
Gamma/ml oder Wachstum bis 20 Kolonien
für PAS: Hemmung bei einer Konzentration von 1,0
Gamma/ml oder Wachstum bis 20 Kolonien
für TSC: Hemmung bei einer Konzentration von 1,0
Gamma/ml oder Wachstum bis 20 Kolonien
für Streptomycin (in einigen Fällen bestimmt)
Hemmung bei einer Konzentration von 5,0
Gamma/ml oder Wachstum bis 20 Kolonien

2.4 Untersuchungen während der Therapie

2.4.1 Klinisch

Blutbildkontrollen,

Bestimmung der Blutkörperchensenkungsgeschwindigkeit,
Bestimmung von Bilirubin im Serum, Gallenfarbstoffen
im Harn,

Glucose-Belastungstest nach Staub-Traugott,
unspezifische Eiweißlabilitätsproben (Takata-Ara),
Galaktosebelastungsprobe nach Ludwig und Bauer,
Durchführung des Zweifarbstofftests nach Zimmer,
mikrobiologische Prüfung der Serumkonzentration an
wirksamem INH im Serum (Inaktivatoren-Typen).

2.4.2 Röntgenologisch

Anfertigung von Simultanschichtaufnahmen (Tomogramme)
in 1 cm Abstand im kavernisierten Gebiet nach 2 und 3
Monaten.

2.4.3 Bakteriologisch

Untersuchung von Sputum oder Magennüchternsaft auf
säurefeste Stäbchen und Anlegen einer Kultur und Re-
sistenzbestimmung wie in 2.3.3 ff. angegeben nach
2 und 3 Monaten.

2.5. Kriterien des Behandlungsergebnisses

2.5.1 Klinisch

Verhalten von Blutbild (Leukozyten, stabkernige Leukozyten, Lymphozyten, Hämoglobin, Erythrozyten) und Blutkörperchenkennungsgeschwindigkeit.

Beobachtung von Nebenwirkungen (s. S. 57)

2.5.2 Röntgenologisch

Grad der Rückbildung gemessen an der Verkleinerung der Kaverne mit dem größten Durchmesser.

Es wurde folgende Bewertungsscala zugrunde gelegt:

- idem (id.) = gleichbleibend
- $<1/2$ = Verkleinerung der größten Kaverne um weniger als die Hälfte
- $>1/2$ = Verkleinerung der größten Kaverne um mehr als die Hälfte

fraglicher Kavernenschluß (Abkürzung in den Tabellen im Anhang = zu ?)

sicherer Kavernenschluß

progre dient (progr.) = Progreß des Befundes.

Die Beurteilung der Befundrückbildung der Herde erfolgte nach den Merkmalen *i d e m , r e g r e d i e n t , p r o g r e d i e n t*.

2.5.3 Bakteriologisch

2.5.3.1 Mikroskopie

Die Beurteilung der Rückbildung des mikroskopischen Befundes erfolgte:

1. qualitativ
nach der Zahl der "mikroskopischen Konversionen". Darunter ist das Negativwerden des mikroskopischen Befundes zu verstehen.
2. quantitativ
nach der Keimzahlreduktion.

Für die Ermittlung der Keimzahlreduktion wurde folgende Scala benutzt:

Auswertung der G a f f k y - Zahlen

Gaffky-Wert	Durchschnittl. Keimzahl pro Gesichtsfeld	abgerundeter Wert $\log_{10}$	Gaffky + 3
	nach STEENKEN	für Berechnung angenommen	"Gaffky-Code" nach BARTMANN
0	<0,001	≤ 0,001	0,0
I	0,0014	0,0016	0,2
II	0,1	0,1	2,0
III	1,0	1,0	3,0
IV	2,5	2,5	3,4
V	5,0	5,0	3,7
VI	12	12,6	4,1
VII	21,5	20	4,3
VIII	50	50	4,7
IX	100	100	5,0
X	unzählbar	250	5,4

2.5.3.2 Kultur

Die Bewertung der kulturellen Rückbildung erfolgte qualitativ nach der Zahl der "kulturellen Konversionen". Unter kultureller Konversion ist das Negativwerden des kulturellen Befundes zu verstehen.

2.5.3.3 Resistenzverhütung

Zur Bewertung des resistenzverzögernden Effekts der untersuchten Zweifachkombinationen wurde die Zahl der Fälle ermittelt, bei denen sich unter der Behandlung gegen die applizierten Medikamente resistente Stämme entwickelten.

Des weiteren wurde die Zahl der Fälle ermittelt, bei denen unter der Behandlung zwar noch Bakterien mikroskopisch nachweisbar waren, die aber kulturell nicht mehr züchtbar waren.

2.5.4 Angewandte statistische Verfahren*)

Aus der Vielzahl der zur Verfügung stehenden statistischen Methoden wählten wir sogenannte Rangteste, unter diesen den Wilcoxon-Test für 2 Stichproben und den Wilcoxon-Test für Paardifferenzen.

Wir wählten diese Verfahren, da sie keine Voraussetzung über die Art der Verteilung der einzelnen untersuchten Merkmale in der Grundgesamtheit erfordern, insbesondere nicht Normalverteilung voraussetzen.

Die Zuteilung der Patienten zu den beiden Behandlungsgruppen erfolgte zunächst abwechselnd nach den Aufnahme-nummern, also zufällig, womit eine Grundvoraussetzung für statistische Auswertungen erfüllt ist. Für die Auswertung des Behandlungsergebnisses in den beiden Behandlungsgruppen INH/PAS und INH/TSC traten dann die beschriebenen Zulassungs- und Ausschlußkriterien in Kraft.

Eine Schwierigkeit ergab sich durch die kleinen Fallzahlen der Stichproben. Da wir nur mit kleinen Stichproben arbeiten konnten, mußten wir so vorgehen, daß wir nach Übereinstimmung der Stichproben nach mehreren Merkmalen suchten. Da diese Übereinstimmung oft nicht zu erhalten war, versuchten wir, durch statistische Voruntersuchungen den Einfluß einzelner Kriterien, wie z.B. Alter der Tuberkulose, auf die therapeutische Wirksamkeit zu untersuchen.

Erläuterung zu den Rangtesten:

Beim Wilcoxon-Test für 2 Stichproben werden die Werte der einzelnen Stichproben nach ihrer Größe rangiert. Jedem dieser Werte wird entsprechend seinem Rang, d.h. der Stelle, an der er steht, eine Ordnungszahl zugeordnet. Gebundene Werte, d.h. gleiche Werte innerhalb einer Stich-

*) Für die freundliche Beratung vor Anfertigung der Dissertation hinsichtlich der Auswahl der statistischen Methoden sowie der Planung und Durchführung der Untersuchung danke ich Herrn Professor Dr. Dr. Fuchs, Institut für Medizinische Statistik und Dokumentation im Klinikum Steglitz der Freien Universität Berlin, herzlich.

probe erhalten dabei fortlaufende Ordnungszahlen, gebundene Werte zwischen zwei Stichproben untereinander erhalten dabei den Mittelwert der an dieser Stelle befindlichen Ordnungszahlen. Dann wird die Summe der Ordnungszahlen der einzelnen Stichproben berechnet und die Signifikanzschranken werden in entsprechenden Tabellen abgelesen.

Beim Wilcoxon-Test für Paardifferenzen wird z.B. die Differenz d_i der Behandlungsergebnisse zweier Behandlungsmethoden A und B ermittelt. Dabei wird die Differenz $d_i = 0$ fortgelassen.

Die Differenzbeträge werden dann nach ihren Absolutwerten rangiert, die Summe der Ordnungszahlen der positiven und negativen Differenzen addiert.

Beispiel für Wilcoxon-Test für 2 Stichproben:

X	1,2		1,5		1,9	1,9		2,1	2,1
Y		1,29		1,7			2,1		
O:	1	2	3	4	5	6	8	8	8(7 + 8 + 9/3)

Die Summe der Ordnungszahlen für X = T_1 = 31
für Y = T_2 = 14

Beispiel für Wilcoxon-Test für Paardifferenzen:

	-2,0	+2,1	+2,7	-2,8	-2,8	+3,0	+3,5
O:	1	2	3	4	5	6	7

Die Summe der Ordnungszahlen der positiven Differenzen $T_+ = 18$, die der negativen Differenzen $T_- = 10$

Nach Tabelle werden dann die Signifikanzschranken abgelesen.

Für obengenanntes Beispiel sind die Signifikanzschranken für T_1 bei $N_X = 6$ und $N_Y = 3$ bei einer Irrtumswahrscheinlichkeit von 2 alpha 0,10 = 24 - 42.

Die Signifikanzschranken für T_1 werden nicht erreicht oder überschritten.

Ein Vorteil des Wilcoxon-Tests für 2 Stichproben ist dar-

in zu sehen, daß auch Stichproben ungleicher Beobachtungszahlen verglichen werden können.

Des weiteren wurden statistische Berechnungen nach der

χ^2 - Methode

durchgeführt.

Für die Berechnung nach qualitativen Merkmalen (z.B. Konversionen) benutzen wir einen Mehrfelder-Test (Vierfeldertest)

	Merkmal		
allgemein I	a_1	b_1	N_1
II	a_2	b_2	N_2
	a	b	N

$$t^2 = \frac{a_1 b_2 - a_2 b_1}{ab N_1 N_2}^2 \cdot N$$

$t^2 =$ oder größer $t^2_{N-1, \alpha}$

I gegen II signifikant mit alpha (2 alpha)

Beispiele für die Berechnung der Keimzahlreduktionen:

Keimzahl zu Therapiebeginn = Gaffky VI
 = 4,1 Gaffkycode - Wert

Keimzahl nach 2 (3) Monaten = Gaffky III
 = 3,0 Gaffky-Code-Wert

Nach der Differenz der Gaffky - Code - Werte ist die
 Keimzahlreduktion = 4,1 - 3,0 = 1,1

oder: Gaffky - Code - Wert zu Behandlungsbeginn = 0
 nach 2 (3) Monaten = 2,0

Reduktion = 0 - 2,0 = -2,0

Vorgehen bei der Berechnung der Keimzahlreduktionen bei Berechnung nach dem Wilcoxon - Test für Paardifferenzen

gegeben sei ein Fall der IP - Gruppe mit den Merkmalen
 Alter der Tuberkulose B_1 , Geschlecht männlich, Alter des
 Patienten unter 30 Jahre, Kavernenzahl eine, Durchmesser
 der größten Kaverne 2 cm. Die Keimzahlreduktion betrage

für diesen Fall 3,0.

Es wird nun aus der Urliste der erste sich dort findende Fall herausgesucht, der der IT-Gruppe angehört. Das Prinzip, jeweils den ersten sich ergebenden korrespondierenden Fall aus der Urliste als Partner heranzuziehen, wird strikt durchgeführt. Diese Maßnahme kommt einer Urnenoperation gleich. Für den korrespondierenden Fall der IT-Gruppe betrage die Keimzahlreduktion = 2,0. Die Paardifferenz der Reduktionen ist somit $3,0 - 2,0 = 1,0$.

Ablesen der Irrtumswahrscheinlichkeit:

Für den Wilcoxon-Test für 2 Stichproben und den Wilcoxon-Test für Paardifferenzen wurden die Signifikanzschränken abgelesen. Die statistischen Berechnungen zur Hämatotoxizität wurden nach dem Vorzeichen - Rangfolge - Test nach Wilcoxon durchgeführt (Rechenzentrum der Bayer Werke AG, Leverkusen).

3. Ergebnisse

3.1 Übersicht über die Anfangsbefunde nach den Merkmalen:

Alter der Tuberkulose

Alter der Patienten

Geschlecht

Kavernenzahl

Kavernengröße

siehe folgende Tabelle S. 27.

ÜBERSICHT ÜBER DIE ANFANGSBEFUNDE

ALTER DER TUBERKULOSE		B ₁	B ₂	ANFANGSBEFUNDE												AB	
ALTER PATIENT		♂	♀	♂+♀	♂	♀	♂	♀	♂+♀	♂	♀	♂	♀	♂+♀	♂	♀	♂+♀
<30 30/45 >45 total		<30 30/45 >45 total	<30 30/45 >45 total	<30 30/45 >45 total	<30 30/45 >45 total	<30 30/45 >45 total	<30 30/45 >45 total	<30 30/45 >45 total	<30 30/45 >45 total	<30 30/45 >45 total	<30 30/45 >45 total	<30 30/45 >45 total	<30 30/45 >45 total	<30 30/45 >45 total	<30 30/45 >45 total	<30 30/45 >45 total	<30 30/45 >45 total
P	IT	IP	IT	IP	IT	IP	IT	IP	IT	IP	IT	IP	IT	IP	IT	IP	IT
0	2	1	0	0	0	1	2	3	1	0	1	0	1	0	1	0	0
3	6	2	1	0	0	5	7	2	3	0	2	2	4	5	9	12	3
größter Kavernendurchmesser bis 2cm																	
3	8	3	1	0	0	6	9	5	4	0	1	2	3	7	8	13	17
Summe																	
größter Kavernendurchmesser 2-4cm																	
2	2	2	0	0	0	4	2	2	1	0	1	0	1	2	3	6	5
2	2	0	0	0	2	2	3	0	1	0	0	4	1	6	3	1	2
4	4	2	0	0	0	6	4	5	1	1	2	0	1	6	4	12	8
Summe																	
größter Kavernendurchmesser >4cm																	
0	1	0	1	0	0	2	0	0	1	0	0	0	1	0	1	2	0
2	2	3	0	0	0	5	2	0	1	0	1	0	1	2	6	4	0
2	3	3	1	0	0	5	4	0	1	1	0	2	2	7	6	0	1
Summe																	
9	15	0	2	0	0	17	10	6	2	4	3	4	15	14	32	31	5
Summe insgesamt																	
Angabe in Zahl der Fälle. Jeweils 1. Zeile: Fälle mit einer Kaverne 2. Zeile: Fälle mit mehreren Kavernen																	

IP = INH / PAS
IT = INH / TSC

Angabe in Zahl der Fälle. Jeweils 1. Zeile: Fälle mit einer Kaverne
2. Zeile: Fälle mit mehreren Kavernen

3.1.1 Weitere Tabellen von Anfangsbefunden

a) nach Einzelkriterien

aa) Verteilung nach Schweregrad des röntgenologischen Befundes, sämtliche Fälle

	IP	IT
minimal	9 (18%)	6 (13%)
moderate	31 (64%)	30 (64%)
far	<u>9 (18%)</u>	<u>11 (23%)</u>
	49	47

ab) Verteilung nach Alter der Tuberkulose, sämtliche Fälle

	IP	IT
B ₁	32	31
B ₂	12	15
AB	<u>5</u>	<u>1</u>
	49	47

ac) Verteilung nach Gaffkyzahlwert, sämtliche Fälle

	IP	IT
Gaffky Ø	10	11
bis II	13	8
III - IV	10	10
VII - VIII	11	12
über VIII	<u>5</u>	<u>6</u>
	49	47

b) nach mehreren Kriterien

ba) Verteilung nach Alter der Tuberkulose
 Alter der Patienten
 Schweregrad des röntgenologischen
 Befundes
 männlich + weiblich

Rö.	<u>IP</u>				Alter Tb ₂				Alter Tb AB			
	Alter Tb B ₁ Alter Pat.											
	15- 30	30- 45	45	S.	15- 30	30- 45	45	S.	15- 30	30- 45	45	S.
min.	4	1	0	5	2	1	0	3	1	0	0	1
mod.	9	11	2	22	4	1	1	6	0	2	1	3
far	4	0	1	5	2	1	0	3	0	0	1	1
	<u>17</u>	<u>12</u>	<u>3</u>	<u>32</u>	<u>8</u>	<u>3</u>	<u>1</u>	<u>12</u>	<u>1</u>	<u>2</u>	<u>2</u>	<u>5</u>

	<u>IT</u>											
min.	5	0	0	5	0	0	0	0	0	0	1	1
mod.	14	4	3	21	2	4	3	9	0	0	0	0
far	2	2	1	5	2	1	3	6	0	0	0	0
	<u>21</u>	<u>6</u>	<u>4</u>	<u>31</u>	<u>4</u>	<u>5</u>	<u>6</u>	<u>15</u>	<u>0</u>	<u>0</u>	<u>1</u>	<u>1</u>

3.1.1 bb) Verteilung nach Geschlechtsverteilung,
Alter der Tuberkulose und Ausdehnung
der Tuberkulose, sämtliche Fälle

	<u>IP</u>						
	Alter Tb B ₁		B ₂		AB		Summe
Rö.Ausdehng.	m.	w.	m.	w.	m.	w.	
minimal	3	2	0	3	1	0	9
moderate	11	11	4	2	0	3	31
far	3	2	1	2	0	1	9
Summe:	<u>17</u>	<u>15</u>	<u>5</u>	<u>7</u>	<u>1</u>	<u>4</u>	<u>49</u>

		<u>IT</u>						
minimal	5	0	0	0	0	0	1	6
moderate	10	11	4	5	0	0	0	30
far	2	3	2	4	0	0	0	11
Summe:	<u>17</u>	<u>14</u>	<u>6</u>	<u>9</u>	<u>0</u>	<u>0</u>	<u>1</u>	<u>47</u>

3.1.1.2 INH/ - Inaktivatoren

Isonicotinsäurehydrazid (INH) wird von den einzelnen Individuen verschieden schnell inaktiviert.

Es werden Schnellinaktivierer und Langsaminaktivierer (15 - 48 % bzw. 50 % und mehr) unterschieden (VIVIEN u. GROSSET).

Nach BARTMANN u. MASSMANN wurden exakt 5 mg INH/kg Körpergewicht als Testdosis verabreicht und die Serumspiegel an wirksamem INH und nach der von den Autoren angegebenen mikrobiologischen Technik bestimmt.

Als Grenzwert zwischen Schnell- und Langsaminaktivierern gilt ein Serumspiegel von 0,5 mcg/ml nach 4 Stunden.

Inaktivatoren-Typen

Serumkonzentration an wirksamem INH nach 4 Stunden		
unter 0,5 mcg/ml	über 0,5 mcg/ml	Zahl der
(Schnellinakti- vierer)	Langsaminaktivierer	Bestimmungen
INH/TSC 8 (26,7%)	22 (64,3%)	30
INH/PAS 6 (22,2%)	21 (77,8%)	27

Der Anteil der Schnellinaktivierer liegt in beiden Behandlungsgruppen etwa gleich.

3.2 Ausgeschiedene Fälle

IP: Von 71 Fällen wurden 49 für die Ergebnisse der röntgenologischen und bakteriologischen Rückbildung ausgewertet. 22 Patienten entfielen für die Auswertung. Bei diesen Patienten waren die Zulassungskriterien nicht erfüllt (kein positives Kulturergebnis, in 3 Fällen Primärresistenz gegen INH) oder die Behandlungsdauer von 3 Monaten wurde wegen vorzeitigen Verlassens der Klinik nicht erreicht.

IT: Von 73 Fällen wurden 47 für die Ergebnisse der röntgenologischen und bakteriologischen Rückbildung ausgewertet. 16 Patienten entfielen für die Auswertung aus den gleichen Gründen wie in der IP-Gruppe.

Von den ausgeschiedenen Fällen wurden die klinischen Ergebnisse (z.B. Blutbild, Zweifarbstofftestuntersuchung) mit ausgewertet.

Todesfälle innerhalb der dreimonatigen anti-tuberkulösen Behandlung

- IP:
1. M., G. - 52jähriger Patient, der 7 Wochen nach stationärer Aufnahme durch unspezifische Pneumonie ad exitum kam. Autopsisch fand sich als Nebebefund ein Pankreasinseldukarzinom.
 2. V., H. - 69jährige Patientin, die 4 Wochen nach stationärer Aufnahme ad exitum kam. Autopsisch ausgedehnte offene Lungentuberkulose und Kehlkopftuberkulose. Ein gut eingestellter Diabetes mellitus war 10 Jahre lang bekannt.

IT: Keine Todesfälle innerhalb der ersten drei Behandlungsmonate.

3.3 Vergleich des Behandlungsergebnisses

3.3.1 Klinisch

3.3.1.1 Ergebnisse der Blutsenkungsgeschwindigkeit und des Blutbildes

Verhalten der Blutkörperchensenkungsgeschwindigkeit (BSG). Werte nach 1 Stunde nach Westergreen

	0-20		21-69		über 69		Summe	
Therapie-	IP	IT	IP	IT	IP	IT	IP	IT
beginn	38	33	27	27	3	1	68	61
%	56	54	39	44	5	2		
nach 2 Mo	51	47	10	8	0	0	61	55
%	84	85,5	16	14,5	0	0		
nach 3 Mo	56	54	1	1	0	0	57	55
%	98,25	98,2	1,75	1,8	0	0		

Statistische Auswertung der Blutbildbefunde von Tuberkulosekranken bei Behandlung mit INH/PAS bzw. INH/TSC (Conteben)

In die Auswertung wurden nur Patienten einbezogen, für die alle Werte der 3 untersuchten Größen (Hb-Gehalt, Erythrozytenzahl und Leukozytenzahl, jeweils vor und nach Behandlung) vorlagen.

Die Auswertung mit Hilfe des Vorzeichen - Rangfolge - Tests von WILCOXON führte - wenn zwischen Männern und Frauen nicht unterschieden wird - zu folgendem Ergebnis:

INH/TSC erniedrigte (im Mittel) den Hb-Gehalt, die Erythrozytenzahl und die Leukozytenzahl (Irrtumswahrscheinlichkeit $\leq 1\%$).

INH/PAS erhöhte (im Mittel) den Hämoglobingehalt und erniedrigte die Leukozytenzahl (Irrtumswahrscheinlichkeit $\leq 1\%$).

Eine Erhöhung der Erythrozytenzahl ist zwar zu vermuten, doch ließ sie sich statistisch nicht nachweisen.

Bei diesem Ergebnis ist aber zu beachten, daß die Altersverteilung der männlichen und weiblichen Patienten erheblich differiert:

Alter	INH/TSC		INH/PAS	
	männl.	weibl.	männl.	weibl.
16-19 Jahre	5	-	4	2
20-45 Jahre	16	10	18	24
über 45 Jahre	-	10	-	7
keine Angabe	-	-	1	-
	21	20	23	33

Deshalb erhält man eine präzisere Aussage, wenn die statistische Auswertung für männliche und weibliche Patienten gesondert durchgeführt wird:

Bei den männlichen Patienten führte INH/TSC zu einer statistisch gesicherten Erniedrigung des Hämoglobingehaltes, der Erythrozytenzahl und der Leukozytenzahl (Irrtumswahrscheinlichkeit $\leq 5\%$ für Erythrozytenzahl, sonst $\leq 1\%$).

Bei den weiblichen Patienten ließ sich nur eine Erniedrigung der Erythrozytenzahl nachweisen (Irrtumswahrscheinlichkeit $\leq 2\%$), während eine Erniedrigung von Hb-Gehalt und Leukozytenzahl nur vermutet werden kann.

Bei Gabe des Präparates INH/PAS ergab sich für männliche Patienten eine statistisch gesicherte Erhöhung des Hämoglobingehaltes (Irrtumswahrscheinlichkeit $\leq 2\%$) und eine statistisch gesicherte Erniedrigung der Leukozytenzahl (Irrtumswahrscheinlichkeit $\leq 5\%$). Eine Veränderung der Erythrozytenzahl ließ sich (im Mittel) nicht feststellen.

Bei den weiblichen Patienten ließ sich nach Behandlung mit INH/PAS eine statistisch gesicherte Erhöhung des Hämoglobingehaltes und der Erythrozytenzahl nachweisen (Irrtumswahrscheinlichkeit $\leq 1\%$ bzw. $\leq 5\%$), sowie eine signifikante Erniedrigung der Leukozytenzahl (Irrtumswahrscheinlichkeit $\leq 2\%$).

Diese Auswertung beschränkt sich auf die uns übermittelten Zahlen von Hb-Gehalt, Erythrozyten und Leukozyten vor und nach Therapie unter Berücksichtigung des Geschlechtes. Andere mögliche Einflüsse konnten nicht berücksichtigt werden.

Herrn Diplom-Mathematiker Bambynek (Bayerwerke AG, Leverkusen) danke ich für die Durchführung dieser statistischen Analyse.

INH/PAS

	Männer				Frauen			Männer + Frauen		
	Hb	Ery	Leuko	Hb	Ery	Leuko	Hb	Ery	Leuko	
Kollektivumfang (Anzahl Patienten)										
Gesamtkollektiv	23(1)	23 (1)	28 (1)	33	33	36 (1)	56 (1)	56 (1)	64 (2)	
Teilkollektiv	23(1)	23 (1)	23 (1)	33	33	33 (1)	56 (1)	56 (1)	56 (2)	
Testergebnis (statist.Sicherheiten)										
Gesamtkollektiv	≥ 98 %	> 98 %	> 98 %	> 98 %	> 95 %	> 99 %	> 99,9 %	(> 80%)	> 99,9 %	
Teilkollektiv	≥ 98 %	> 95 %	> 98 %	> 98 %	> 95 %	> 98 %	> 99,9 %	(> 80%)	> 99 %	
Testergebnis (Tendenz)										
Gesamtkollektiv	-	0	+	-	-	+	-	(-)	+	
Teilkollektiv	-	0	+	-	-	+	-	(-)	+	

INH/TSC

Kollektivumfang
(Anzahl Patienten)

Gesamtkollektiv
Teilkollektiv

Testergebnis
(stat. Sicherheiten)

Gesamtkollektiv
Teilkollektiv

Festergebnis
(Tendenz)

Gesamtkollektiv
Teilkollektiv

Männer Frauen Männer + Frauen

Hb	Ery	Leuko	Hb	Ery	Leuko	Hb	Ery	Leuko
----	-----	-------	----	-----	-------	----	-----	-------

22 (1)	22	22	21	21 (1)	21	43 (1)	43 (1)	43
21 (1)	21	21	20	20 (1)	20	41 (1)	41 (1)	41

S > 99 %	> 95 %	> 99 %	> 98 %	> 99 %	> 99 %	> 99 %	> 99 %	> 99 %
> 99 %	> 95 %	> 99 %	> 98 %	> 99 %	> 99 %	> 99 %	> 99 %	> 99 %

+	+	+	(+)	+	(+)	+	+	+
+	+	+	(+)	+	(+)	+	+	+

+ bedeutet: Wert vor Behandlung (im Mittel) größer als Wert nach Behandlung
(d.h. Erniedrigung des Wertes durch Behandlung)

- bedeutet: Wert vor Behandlung (im Mittel) kleiner als Wert nach Behandlung
(d.h. Erhöhung des Wertes durch Behandlung)

eingeklammerte Zahlen geben die Zahl der Patienten an, bei denen der Wert der betrachteten Größe keine Änderung durch die Behandlung erfahren hat.

3.3 Vergleich des Behandlungserfolges

3.3.1.2 Ergebnisse der Untersuchungen mit dem Zweifarb- stofftest

A. Ergebnisse der Untersuchungen bei den mit IT behandelten Patienten (einschl. ausgeschiedener Fälle)

Bei 36 Patienten, die mit IT behandelt wurden, wurde im Verlauf der dreimonatigen IT-Behandlung regelmäßig ein Zweifarbstofftest durchgeführt.

a = Wert zu Behandlungsbeginn

b = niedrigster Wert unter IT-Behandlung

x_i = Differenzbetrag gegenüber Behandlungsbeginn

lfd.Nr.	a	b	x_i	lfd. Nr.	a	b	x_i
	%	%			%	%	
1.	100	85	- 15	29.	60	38	- 22
2.	100	90	- 10	30.	90	100	+ 10
3.	100	83	- 17	31.	83	100	+ 7
4.	95	81	- 14	32.	80	94	+ 14
5.	100	80	- 20	33.	75	100	+ 25
6.	100	74	- 26	34.	74	100	+ 26
7.	100	72	- 28	35.	70	88	+ 18
8.	96	61	- 35	36.	70	88	+ 18
9.	96	37	- 59				
10.	100	98	- 2				
11.	98	93	- 5				
12.	100	100	0				
13.	100	100	0				
14.	100	100	0				
15.	96	93	- 3				
16.	93	90	- 3				
17.	83	83	0				
18.	78	78	0				
19.	73	73	+ 2				
20.	68	64	- 4				
21.	93	78	- 15				
22.	91	55	- 36				
23.	89	72	- 17				
24.	82	34	- 48				
25.	78	57	- 21				
26.	78	45	- 33				
27.	71	64	- 7				
28.	68	47	- 21				

Ein Zweifarbstofftestwert von über 100 % wurde = 100 % gewertet (Normalwert = 100 %).

Nimmt man eine Schwankungsbreite von ± 5 % an, lassen sich aus der vorangehenden Tabelle folgende Gruppen darstellen:

1. Patienten mit durchgehend normalem Zweifarbstoffwert unter IT-Behandlung = 6 (Nr. 10-15)
2. Patienten mit gleichbleibend pathologischem Zweifarbstoffwert = 5 (Nr. 16-20)
3. Patienten mit normalem Wert zu Behandlungsbeginn und Absinken des Wertes unter IT-Behandlung = 9 (Nr. 1-9)
4. Patienten mit pathologischem Wert zu Behandlungsbeginn und Absinken des Wertes unter der IT-Behandlung = 9 (Nr. 21-29)
5. Patienten mit pathologischem Wert zu Behandlungsbeginn und Ansteigen des Wertes unter der Behandlung = 7 (Nr. 30-36)

Insgesamt ergibt sich ein signifikantes Absinken des Zweifarbstoffwertes unter der IT-Behandlung bei einer Irrtumswahrscheinlichkeit von kleiner 1 %.

Berechnung s. Anhang.

Bei den Patienten, bei denen zu Behandlungsbeginn bereits ein pathologischer Zweifarbstoffwert gemessen wurde, war das Absinken des Wertes unter der Behandlung nicht größer als bei den Patienten, bei denen anfangs ein normaler Wert gemessen wurde (Gruppe 3 gegen 4).

Berechnung s. Anhang.

Bei 15 mit IT behandelten Patienten wurde nach Fortlassen von Thiosemicarbazon aus der Behandlung erneut ein Zweifarbstoffwert bestimmt.

Lfd. Nr.	Wert zu Therapie- beginn	niedrigster Wert unter IT-Behandl.	Wert nach Fort- lassen von Thio- semicarbazon *)
	%	%	%
2	100	90	100
4	95	81	100
6	100	74	91
7	100	72	94
9	96	37	79
20	68	64	85
22	91	55	90
23	89	72	100
24	82	34	98
25	78	57	100
26	78	45	72
28	68	47	68
29	60	38	80
9	96	61	48
19	73	75	62

Für die Patientengruppe, bei der auch nach Fortlassen von Thiosemicarbazon aus der Kombinationsbehandlung eine Zweifarbstoffausscheidung gemessen wurde, ergab sich ein signifikantes Absinken des Zweifarbstoffwertes unter der Behandlung mit IT sowie ein signifikanter Anstieg des Zweifarbstoffwertes nach Herauslassen von Thiosemicarbazon aus der Medikamentenkombination (Irrtumswahrscheinlichkeit kleiner 1 %).

Berechnungen s. Anhang.

*) Es wurde meist nur eine Zweifarbstoffbestimmung nach Fortlassen von Thiosemicarbazon aus der Behandlung durchgeführt; wurden mehrere Bestimmungen durchgeführt, wurde der niedrigste Wert notiert.

Ergebnisse bei den mit IP behandelten Patienten

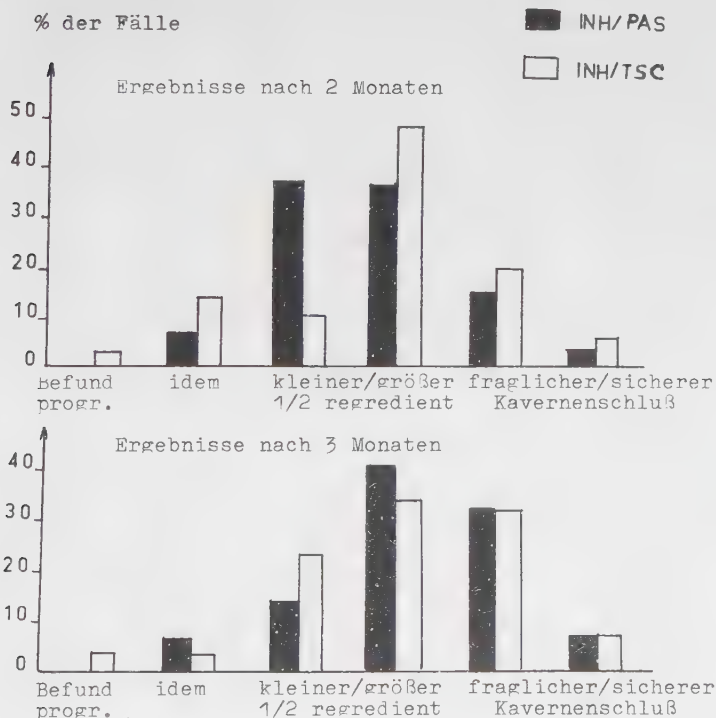
Während der Behandlung wurde bei 19 Patienten ein Zweifarbstoffwert bestimmt (einschl. ausgeschiedener Fälle)

Lfd. Nr.	Wert zu Behand- lungsbeginn %	niedrigster Wert unter IT-Behandl. %	Differenz
1	100	100	0
2	100	100	0
3	99	100	+ 1
4	100	100	0
5	100	100	0
6	100	100	0
7	83	83	0
8	100	84	- 16
9	100	92	- 8
10	98	94	- 4
11	100	68	- 32
12	88	66	- 22
13	80	70	- 10
14	76	70	- 6
15	56	100	+ 44
16	63	100	+ 37
17	78	88	+ 10
18	85	100	+ 15
19	86	100	+ 14

Praktisch gleich geblieben sind die Werte bei 7 Patienten (1-7), ein Absinken des Wertes ergibt sich bei 7 Patienten (8-14), eine Erhöhung des Wertes findet sich bei 5 Patienten. Insgesamt ergibt sich eine nicht signifikante Erhöhung des Zweifarbstoffwertes von $\bar{x} = 1,21$ im Mittel (arithmetisches Mittel).

3.3.2 Ergebnisse der röntgenologischen Untersuchungen

3.3.2.1 Befundrückbildung anhand des Ausmaßes der Verkleinerung des Durchmessers der größten Kaverne



Es ist zu erkennen, daß die Befundrückbildung der IT-gruppe nach 2 Monaten schneller erfolgt, daß jedoch nach 3 Monaten die Kavernenrückbildung in beiden Behandlungsgruppen praktisch gleich ist.

In der IT-Gruppe ist ein Progreß des Befundes zu verzeichnen (etwa 3 % der Fälle).

Zu ähnlichen Kurvenverläufen gelangt man bei der Darstellung von Gruppen mit relativ großen Fallzahlen wie z.B. der Fälle mit mehreren Kavernen, dickwandigen Kavernen, Fällen mit mäßiger Ausdehnung des röntgenologischen Befundes, B. 1 Tuberkulosen.

Da sich die Kurvenverläufe dieser Gruppen ähneln und die Beurteilung des Befundregresses anhand der Verkleinerung des Durchmessers der größten Kaverne eine recht grobe Schätzung ist, wird auf weitere graphische Darstellung verzichtet.

Weitere Ergebnisse der röntgenologischen Befundrückbildung sind im Anhang tabellarisch dargestellt.

3.3.2.2 Summe der Produkte der größten senkrecht
aufeinander stehenden Kavernendurchmesser
der Fälle mit großen Kavernen (größter
Durchmesser der größten Kaverne über 4 cm)

<u>IP</u>	senkrecht aufeinander stehende größte Kavernendurchmesser in cm		Produkt a . b
Kavernen- zahl	a)	b)	
eine 1)	2,7	5,0	13,50
mehrere	4,3	4,5	19,35
1)	0,8	1,0	0,80
2)	2,5	4,0	10,00
	2,5	2,8	7,00
	2,5	2,5	6,25
	1,0	1,8	1,80
	1,6	2,0	3,20
	0,5	1,0	0,50
3)	3,5	5,5	19,25
	2,0	2,5	5,00
	1,1	1,8	1,98
	1,0	1,0	1,00
	0,5	0,5	0,25
4)	1,7	2,6	4,42
	1,0	1,8	1,80
	1,4	1,9	2,66
5)	2,6	4,5	11,70
	0,5	1,0	0,50
	0,5	1,0	0,50
	0,5	0,5	0,25
6)	2,6	4,1	10,66
	1,4	1,6	2,24
	0,5	0,5	0,25
7)	2,1	4,1	0,61
	0,5	0,5	0,25
	0,5	0,5	0,25

Zahl der Fälle: 8 Summe a . b insgesamt 132,97
 $\bar{x}$ a . b für 8 Fälle = 16,75

3.3.2.2 Summe der Produkte der größten senkrecht
aufeinander stehenden Kavernendurchmesser
der Fälle mit großen Kavernen (größter
Durchmesser der größten Kaverne über 4 cm)

IT	senkrecht aufeinander stehende größte Kavernendurchmesser in cm		Produkt a . b
Kavernen- zahl	a)	b)	
eine 1)	1,8	4,1	7,38
2)	3,1	4,2	13,02
3)	2,1	4,0	8,40
4)	1,0	4,1	4,10
mehrere			
1)	3,6	4,5	16,20
	3,5	4,2	14,70
	1,7	2,8	4,76
	1,5	2,0	3,00
2)	6,0	7,8	46,80
	1,6	2,0	3,20
	0,9	1,0	0,90
3)	2,8	4,5	12,60
	2,1	2,6	5,46
	1,7	3,7	6,29
	0,5	0,5	0,25
4)	6,0	5,0	30,50
	0,5	0,5	0,25
	0,6	0,7	0,42
5)	2,0	6,0	12,00
	1,7	3,1	5,27
6)	3,2	5,1	16,32
	1,0	2,8	2,80
	1,4	3,0	4,20

Zahl der Fälle: 10 Summe a . b insges. 218,32
 $\bar{x}$ a . b für 10 Fälle 21,83

Diese weitere Differenzierung der Fälle mit großen Kavernen soll wegen der kleinen Fallzahl zu einer schärferen Unterscheidung der Befundausdehnung dienen. Es ergibt sich damit auch eine weitere Grundlage zur Bewertung des Behandlungserfolges.

3.3.3 Bakteriologisch

3.3.3.1 Vergleich nach qualitativen Merkmalen

(Zahl der mikroskopischen bzw. kulturellen Konversionen)

3.3.3.1.1 Mikroskopische Konversionen

$B_1 + B_2$, männlich + weiblich,

nach der Tabelle 3.1 =

Übersicht der Anfangsbefunde

Ergebnisse nach 2 Monaten

Durchmesser d. größten Kaverne/cm/ Kavernenzahl	Fälle		mikroskopische Unter- suchungen			
	IP	IT	IP neg.	IP total	IT neg.	IT total
bis 2 cm:						
eine	7	6	6	6	5	6
mehrere	14	15	12	12	9	14
2-4 cm:						
eine	8	9	7	8	5	8
mehrere	7	6	4	6	4	5
über 4 cm:						
eine	1	4	0	1	2	4
mehrere	7	6	5	7	2	6
S u m m e :	44	46	34 (81 %)	42	27 (65 %)	43

Ergebnisse nach 3 Monaten

Durchmesser d. größten Kaverne/cm/ Kavernenzahl	Fälle		mikroskopische Unter- suchungen			
	IP	IT	IP neg.	IP total	IT neg.	IT total
bis 2 cm:						
eine	7	6	6	7	6	6
mehrere	14	15	12	14	13	15
2-4 cm:						
eine	8	9	7	8	5	8
mehrere	7	6	7	7	4	6
über 4 cm:						
eine	1	4	1	1	4	4
mehrere	7	6	7	7	3	6
S u m m e :	44	46	40 (91 %)	44	35 (78 %)	45

Statistisch durchgerechnet wurden: Alle Fälle nach 2 Monaten (IP und IT), alle Fälle nach 3 Monaten. Zugunsten IP ergibt sich ein Unterschied, wenn ein $p = 0,10$ zugrunde gelegt wird, nicht jedoch für ein $p = 0,05$.

Berechnungen: Anhang

3.3.3.1.2

Kulturelle KonversionenB₁ + B₂ männlich + weiblich,

nach Tabelle 3.1 =

Übersicht der Anfangsbefunde

Ergebnisse nach 2 Monaten

Durchmesser d. größten Kaverne/cm/ Kavernenzahl	Fälle		Kulturelle Untersuchungen			
	IP	IT	IP neg.	IP total	IT neg.	IT total
bis 2 cm:						
eine	7	6	6	6	2	2
mehrere	14	15	7	10	7	9
2-4 cm:						
eine	8	9	5	6	2	3
mehrere	7	6	4	5	4	5
über 4 cm:						
eine	1	4	0	1	1	2
mehrere	7	6	3	5	1	3
S u m m e :	44	46	25 (76%)	33	17 (71%)	24
=====						

Ergebnisse nach 3 Monaten

bis 2 cm:						
eine	7	6	6	7	6	6
mehrere	14	15	12	14	11	15
2-4 cm:						
eine	8	9	7	8	5	6
mehrere	7	6	6	7	4	6
über 4 cm:						
eine	1	4	1	1	4	4
mehrere	7	6	7	7	3	6
S u m m e :	44	46	39 (88%)	44	33 (77%)	43
=====						

Statistisch durchgerechnet wurden: Alle Fälle nach 3 Monaten, die Ergebnisse für die Gruppen 2-4 cm mehrere und über 4 cm eine und mehrere nach 3 Monaten.

Für alle Fälle zusammen ergibt sich ein Unterschied bei einem p von 0,10, nicht jedoch für ein p = 0,05. Für die besonderen Gruppen ist keine Differenz anzunehmen.

Berechnungen: Anhang.

3.3.3.1.3 Resistenzverhütender Effekt

INH/TSC In dieser Gruppe entwickelte sich nach 3 Monaten eine Resistenz gegen INH.

In einem anderen Fall ergab das Antibiogramm eine Resistenz gegen INH nach 2 Monaten, jedoch auch gegen PAS, das ja nicht verabreicht wurde (nach 3 Monaten negative Kultur).

In einem anderen Fall ergab sich eine Resistenzentwicklung nach 3 Monaten gegen INH, aber auch gegen SM, das nicht gegeben wurde.

Insgesamt ergibt sich ein Fall von sicherer Resistenzentwicklung gegen INH. Prozentual sind dies 10 % (1 von 10 positiven Kulturen = 10 %) oder bezogen auf die 43 untersuchten Fälle 0,15 (1 %).

INH/PAS In dieser Gruppe kam es nicht zu einer Resistenzentwicklung.

3.3.3.1.4 Sichtbare, aber nicht züchtbare Bakterien (Kulturversager)

	nach 2 Monaten	nach 3 Monaten	total
INH/PAS	1	2	3
INH/TSC	0	4	4

3.3.3 Vergleich des Behandlungserfolges, bakteriologisch

3.3.3.2 Vergleich nach quantitativen Merkmalen:

Vergleich der therapeutischen Wirksamkeit, gemessen durch die Keimreduktion nach dem Gaffky-Code-Wert nach BARTMANN

3.3.3.2.1 Statistische Voruntersuchungen

3.3.3.2.2 Untersuchung über den Einfluß des Alters der Tuberkulose auf eine antituberkulöse Behandlung, gemessen an der Keimzahlreduktion

Verteilung von B_1 - Tuberkulosen gegen B_2 - Tuberkulosen, B_1 gegen B_2 (männlich + weiblich, IP + IT)
 =====
 (aus Tab. 3.1)

	<u>A l t e r T b</u>			
Kavernenzahl Durchmesser d. größten Kaverne (cm)	B_1	%	B_2	%
bis 2 cm:				
eine	9	14,2	4	14,8
mehrere	21	33,4	8	29,6
2-4 cm:				
eine	11	17,5	6	22,3
mehrere	<u>9</u>	<u>14,2</u>	<u>4</u>	<u>14,8</u>
Zwischensumme:	50	79,3	22	81,5
über 4 cm:				
eine	3	4,8	2	7,4
mehrere	<u>10</u>	<u>15,9</u>	<u>3</u>	<u>11,1</u>
Summe insgesamt:	63	100,0	27	100,0

Statistisch durchgerechnet wurde die Patientengruppe bis einschließlich 2-4, mehrere. Diese Gruppe hat eine

gute prozentuale Übereinstimmung, gleichartige Verhältniszahlen ergeben sich für IP/IT, nämlich

Verhältnis IP/IT für B_1 = 25/25

Verhältnis IP/IT für B_2 = 11/11

Somit ergibt sich eine gute Übereinstimmung.

Nicht ähnlich sind aber die Verhältniszahlen bezüglich der Altersverteilung:

Pat. unter 30/über 30 für B_1 : 54/16

Pat. " " " " für B_2 : 10/12

Selbst bei der Annahme einer Irrtumswahrscheinlichkeit von 10 % ergab sich kein Unterschied zwischen B_1 und B_2 -Tuberkulosen hinsichtlich der Keimzahlreduktion.

Berechnung s. Anhang.

3.3.3.2.3 Untersuchung über den Einfluß des Geschlechts auf eine antituberkulöse Behandlung, gemessen an der Keimzahlreduktion männlich gegen weiblich (IP + IT, B_1 + B_2) (nach Tab.3.1)

Verteilung

Kavernenzahl Durchmesser d. größten Kaverne (cm)	männlich		weiblich	
Zahl der Fälle	B_1	B_2	B_1	B_2
bis 2 cm:				
eine	3	1	6	3
mehrere	12	4	9	4
	<u>15</u>	<u>5</u>	<u>15</u>	<u>7</u>
2-4 cm:				
eine	6	0	5	6
mehrere	4	3	5	1
	<u>10</u>	<u>3</u>	<u>10</u>	<u>7</u>
über 4 cm:				
eine	2	2	1	0
mehrere	7	1	3	2
	<u>9</u>	<u>3</u>	<u>4</u>	<u>2</u>
Summe insgesamt:	34	11	29	16

Statistisch untersucht wurde die Gruppe bis einschließlich 2-4, eine.

Für diese Gruppe ist das Verhältnis

männlich/weiblich für B_1 = 27/26

für B_2 = 10/14

für $B_1 + B_2$ = 37/40

Verhältnis IP/IT (B_1+B_2) = 38/39

Verhältnis B_1/B_2 (männlich + weiblich) = 53/24

Gute Übereinstimmung ergaben die Verhältniszahlen männlich/weiblich und IP/IT. Störend wirkt das Verhältnis B_1/B_2 , jedoch konnte in der Voruntersuchung

über den Einfluß des Alters der Tuberkulose kein entscheidender Einfluß des Alters der Tuberkulose auf eine antituberkulöse Therapie festgestellt werden, so daß der Faktor Alter der Tuberkulose - jedenfalls für das untersuchte Patientengut - vernachlässigt werden kann.

Die statistische Untersuchung hinsichtlich des Einflusses des Geschlechts auf eine antituberkulöse Behandlung ergab keinen signifikanten Unterschied, wenn eine Irrtumswahrscheinlichkeit von 5 % zugrunde gelegt wird.

Berechnungen s. Anhang.

3.3.3.2.4 Untersuchung des Einflusses des Alters
der Patienten auf eine antituberkulöse
Behandlung, gemessen an der Keimzahl-
reduktion

- a) männliche Patienten unter 30 Jahren gegen
 Patienten über 30 Jahre, IP+IT, $B_1 + B_2$
 (nach Tab. 3.1)

V e r t e i l u n g

Kavernenzahl Durchmesser der größten Kaverne (cm)	Pat. unter 30		Pat. über 30	
	IP	IT	IP	IT
bis 2 cm:				
eine	1	2	1	0
mehrere	6	6	2	2
2-4 cm				
eine	2	2	2	0
mehrere	3	4	0	0
über 4 cm				
eine	0	1	0	3
mehrere	2	3	3	0
	—	—	—	—
Summe insgesamt	14	18	8	5

Statistisch berechnet wurden männliche Patienten unter 30 Jahren gegen Patienten über 30, IP + IT, $B_1 + B_2$ insgesamt.

Für diese Gruppe ist das Verhältnis

männlich Pat. unter 30/über 30 = 32/13

B_1/B_2 für Pat. unter 30 = 24/8 = 3/1

für Pat. über 30 = 10/3 = 3/1

Die Verhältniszahlen	IP/IT
für Pat. unter 30	14/18
über 30	8/5

Die Berechnung für diese Gruppe nach dem Wilcoxon-Test für 2 Stichproben ergab keine Differenz für ein p von 0,1. Des weiteren wurde diese Gruppe nach dem Wilcoxon-Test für Paardifferenzen berechnet, auch hier ergab sich keine Differenz für ein p von 0,1.

Auch die statistische Berechnung der Patientengruppen unter 30 Jahre/über 30 Jahre getrennt für IP und IT ergab keine Differenz für ein p von 0,1.

Berechnungen s. Anhang.

- b) weibliche Patienten über 45 Jahre gegen
 Patienten unter 30 Jahre IP + IT, $B_1 + B_2$
 (nach Tab. 3.1)

V e r t e i l u n g

Kavernenzahl Durchmesser der größten Kaverne (cm)	Pat. über 45		Pat. unter 30	
	IP	IT	IP	IT
bis 2 cm:				
eine	0	1	4	1
mehrere	3	4	3	3
2-4 cm:				
eine	0	4	3	1
mehrere	0	0	3	0
über 4 cm:				
eine	0	0	0	1
mehrere	1	1	0	0
	—	—	—	—
Summe:	4	10	13	6

Die statistische Berechnung dieser Patienten-
 gruppe nach dem Wilcoxon-Rangtest und dem Wil-
 coxon - Test für Paardifferenzen ergab keine
 Signifikanz für ein $p = 0,1$.

Berechnungen s. Anhang

3.3.4 Statistische Hauptuntersuchung

Da nach den statistischen Voruntersuchungen Alter der Tuberkulose, Geschlecht und Alter des Patienten keine nachweisbare Bedeutung haben, brauchen sie bei der weiteren Auswertung nicht berücksichtigt zu werden.

3.3.4.1 Vergleich der therapeutischen Wirksamkeit der Medikamentenkombinationen INH/PAS und INH/TSC

Verteilung: IP gegen IT (männlich + weiblich, $B_1 + B_2$)
(nach Tab. 3.1)

Kavernenzahl Durchmesser d. größten Kaver- ne (cm)	IP		IT	
	absolut	%	absolut	%
bis 2 cm:				
eine	7	15,9	6	13,0
mehrere	<u>14</u>	<u>31,8</u>	<u>15</u>	<u>32,7</u>
	21	47,7	21	45,7
2-4 cm:				
eine	8	18,2	9	19,6
mehrere	<u>7</u>	<u>15,9</u>	<u>6</u>	<u>13,0</u>
	15	34,1	15	32,6
Summe:	36	81,8	36	78,3
über 4 cm:				
eine	1	2,3	4	8,7
mehrere	<u>7</u>	<u>15,9</u>	<u>6</u>	<u>13,0</u>
	8	18,2	10	21,7
Summe insgesamt:	44	100,0	46	100,0

Untersucht wurden die Gruppen bis einschließlich 2-4, mehrere. Für diese Gruppe ergeben sich folgende Verhältniszahlen:

$$IP/IT = 36/36$$

$$B_1/B_2 = \begin{array}{l} \text{für IP} = 25/11 \\ \text{für IT} = 25/11 \end{array}$$

$$\text{Pat. unter 30/über 30} \begin{array}{l} \text{für IP} = 25/11 \\ \text{für IT} = 19/17 \end{array}$$

$$\text{männlich/weiblich} \begin{array}{l} \text{für IP} = 17/19 \\ \text{für IT} = 16/20 \end{array}$$

Es ergeben sich gleiche Verhältniszahlen IP/IT und B_1/B_2 sowohl für IP als auch für IT. Störend sind die Verhältniszahlen für Patienten unter 30/über 30 und männlich/weiblich für beide Behandlungsgruppen IP und IT. Aufgrund der statistischen Voruntersuchungen ist dies aber ohne Bedeutung.

Nach einer Therapiedauer von 3 Monaten ergibt sich, gemessen an der Keimzahlreduktion, eine Differenz zugunsten der Medikamentenkombination IP von $p = >0,05$ und $<0,09$. Die Berechnung ist im Anhang aufgeführt.

3.3.4.1.1 Für die Gruppe der Fälle mit einem größten Kavernendurchmesser 2-4 cm wurde kein Unterschied hinsichtlich des Behandlungsergebnisses gefunden.

3.3.4.1.2 Ebenso ergab sich kein Unterschied für die Fälle mit Kavernen und einem größten Durchmesser über 4 cm.

Die weitere Befunddifferenzierung dieser Fälle durch Bestimmung der Produkte der größten senkrecht aufeinander stehenden Kavernendurchmesser (3.3.2.2, S.43/44) ergab für die Fälle der IT-Gruppe etwas schwerere Befunde, was aber auf die Keimzahlreduktion keinen signifikanten Einfluß hatte.

(Berechnungen S. 106).

3.4 Nebenwirkungen

I. INH/TSC

Bei insgesamt 61 Patienten (einschließlich ausgeschiedener Fälle nach Zulassung) wurden folgende Nebenwirkungen beobachtet:

- 3 x Inappetenz, Übelkeit, Magenbeschwerden
- 1 x Erbrechen und Diarrhoe
- 1 x Druckgefühl in der Leberregion
- 1 x kurzfristig Eosinophilie ohne hautallergische Erscheinungen
- 1 x Konjunktivitis

Therapieabbruch bzw. Unterbrechung der Behandlung

1. 20jährige Patientin. Zu Therapiebeginn Zweifarbstoffwert 68 %. Galactoseausscheidung im Harn in der 2 Stundenportion negativ. Zweifarbstoffwert nach 30 Tagen 64 %. Nach etwa einer Woche Behandlungsdauer Auftreten von erheblicher Inappetenz, Übelkeit und Erbrechen. Keine palpatorische Lebervergrößerung, subjektiv Druckgefühl in der Leberregion. Anfallsweise Auftreten von Diarrhoe nach 30 Tagen.

Anamnestisch bestand kein Hinweis auf eine Hepathopathie.

Im Cholecystogramm ergab sich kein Anhalt für Konkremente. Der Gallenblasenreflex war normal. Diastasewerte im Serum und Harn waren normal, in der Faeces fanden sich keine unverdauten Speisereste. Die Untersuchung des Magensaftes ergab leicht erhöhte Säurewerte, röntgenologisch konnte ein Ulcus im Magendünndarmbereich ausgeschlossen werden.

Bei einer Laparoskopie fand sich eine äußerlich nicht eindeutig veränderte Leber, eine Punktion konnte wegen Auftretens technischer Schwierigkeiten nicht durchgeführt werden.

Nach 38 Tagen wurde Thiosemicarbazon aus der Behandlung fortgelassen, da auf Grund der pathologischen Zweifarbstoffwerte eine Leberschädigung befürchtet wurde, und weil Übelkeit und Erbrechen kaum zu beeinflussen waren.

2. 20jährige Patientin, bei der nach 60 Tagen Conteben aus der Behandlungskombination herausgenommen wurde, da wiederholt Erbrechen auftrat.

Zweifarbstoffwert nach 2 Monaten 50 %, anfangs nicht bestimmt. Urobilinogen im Harn nach 2 Monaten normal.

3. 17jähriger Patient, bei dem wegen Absinkens des Zweifarbstoffwertes (von 78 % auf 57 %) und gleichzeitigem pathologischen Ausfall der Galactosebelastungsprobe (0,65 % nach 2 Stunden) die INH-Conteben-Behandlung abgebrochen wurde. Subjektiv keine Beschwerden.
4. 15jähriger Patient. Therapieabbruch nach 2 Monaten wegen Absinkens des Zweifarbstoffwertes von 78 % auf 45 % und Auftretens von Leberschwellung. Subjektiv keine Beschwerden.
5. 59jährige Patientin. Therapieabbruch nach 2 Monaten wegen Absinkens des Zweifarbstoffwertes von 96 % auf 61 %. Gleichzeitig pathologischer Ausfall der Galactosebelastungsprobe (2 Stunden Portion 0,58 %). Subjektiv Inappetenz und Übelkeit.

Insgesamt wurde also bei 5 von 73 Patienten die Therapie mit TSC abgebrochen, weil klinisch der Eindruck einer nachteiligen Wirkung auf die Leber bestand.

II. INH/PAS

Bei insgesamt 71 Patienten (einschließlich ausgeschiedener Fälle) wurden folgende Nebenerscheinungen beobachtet:

- 1 x flüchtige Parästhesien in Händen und Füßen
- 1 x occulte Magenblutungen
- 1 x deutliche hautallergische Erscheinungen
- 4 x Magenschmerzen
- 2 x Erbrechen
- 2 x Konjunktivitis
- 1 x Erbrechen und Diarrhoen

In zwei Fällen konnte nach Applikation von K-PAS statt Ca-PAS ein deutliches Nachlassen der Magen-

schmerzen festgestellt werden.

Therapieumstellungen vor Ablauf der ersten drei Behandlungsmonate.

1. 53jährige Patientin. Als Nebenkrankheit bestand eine Encephalomyelitis disseminata, deretwegen die Patientin bereits hospitalisiert worden war. Nach 38 Tagen wurde die INH/PAS-Behandlung abgebrochen, da occulte Magenblutungen auftraten. Absinken von Hämoglobin (von 13,9 g % auf 8 g %) und Erythrozyten (von 4,06 Millionen auf 2,26) machten wiederholt Bluttransfusionen nötig. Röntgenologisch fand sich eine narbige Verziehung des Bulbus duodeni bei vermutlich frischem Ulcus.
2. 29jährige Patientin. Bei dieser Patientin traten sofort deutliche hautallergische Erscheinungen auf (ohne Eosinophilie). Patientin wurde in die INH/TSC-Gruppe übernommen. Es traten dann keine hautallergischen Erscheinungen mehr auf, so daß es sich offenbar um eine PAS-Allergie handelte. Insgesamt wurde also bei 2 von 71 Patienten in der IP-Gruppe die Therapie wegen Unverträglichkeitserscheinungen von PAS abgebrochen.

4. Diskussion

4.1 Zu den statistischen Verfahren (2.5.4) und zur Vergleichbarkeit der Befunde und der Ergebnisse

Mehr und mehr finden statistische Methoden Eingang in medizinische Untersuchungen.

Die Aussagekraft einer statistischen Untersuchung als Wahrscheinlichkeitsrechnung hängt ganz allgemein ab:
z.B.:

1. Von der Grundvoraussetzung der Zufallsauswahl (Urnenoperation).

Diese ist gewährleistet durch die wechselseitige Zuteilung der Patienten zu den einzelnen Behandlungsgruppen. Sicher nicht ganz korrekt ist vom Standpunkt des Mathematikers das Herauslassen z.B. von Diabetikern in der TSC-Gruppe. Da aber Diabetiker vermehrt risikobelastet sind (AUERSBACH et al.) und die INH- + PAS-Gruppe trotzdem etwas besser abschneidet, kann diese ungleiche Verteilung nicht zu einer Fehlbeurteilung führen. Eine weitere Rechtfertigung der Anwendung von Zulassungs- oder Ausschlusskriterien bei einer klinisch-pharmakologischen Prüfung an Menschen ergibt sich aus der ethischen Forderung, keinen Schaden anzurichten. Daher sollte es oberstes Prinzip der Erprobung neuer Medikamente beim Menschen sein, zu einem klaren Ergebnis durch eine möglichst kurze Behandlung bei einer möglichst kleinen Zahl der Fälle zu kommen (BARTMANN).

Damit stellt sich die Frage nach dem

2. geeigneten statistischen Verfahren für eine solche Untersuchung.

Wie schon in Kapitel 2.5.4 dargelegt, wählten wir

die Wilcoxon-Rangverfahren, da diese keine Anforderungen an die Grundgesamtheit hinsichtlich der Verteilung stellen und bei relativ geringem Rechenaufwand eine gute Aussagekraft haben.

Für die statistischen Berechnungen wurden die Kriterien Keimzahlreduktion, Sputumkonversion und kulturelle Konversion eingesetzt.

Die Keimzahlreduktion wurde als quantitatives Merkmal bezeichnet. Für die Bestimmung der Keimzahlreduktion gibt es verschiedene Möglichkeiten.

SERI hat z.B. eine komplette Keimzählung des Sputums durchgeführt und aus den Differenzen der Keimzahlen Quotienten gebildet und diese statistisch berechnet.

Für die in Heckeshorn damals durchgeführte Untersuchung stand als Maß für den Keimbefund die Skala nach Gaffky zur Verfügung. Da diese Skala auf rein praktischen Gesichtspunkten beruht und zu der Keimzahl in keiner mathematischen Beziehung steht, können nicht einfach die Differenzen der Gaffky-Werte angegeben werden.

BARTMANN hat eine logarithmische Codierung der Gaffky-Skala durchgeführt, so daß mit den Differenzen des Gaffky-Codes rechnerisch verfahren werden kann.

Der Gaffky-Code gibt die Bakterienkonzentration im Sputum an, nicht die Menge. BARTMANN konnte zeigen, daß zwischen der Abnahme der Bakterienkonzentration und der absoluten Bakterienmenge (Produkt aus Konzentration und Sputumvolumen) eine so enge Korrelation herrscht, daß man sich auf den Gaffky-Code beschränken kann. Das Vorgehen, jeweils den höchsten Gaffky-Wert aus zwei mikroskopischen Untersuchungen zu notieren, ist sicher nicht

so genau, als wenn man den Mittelwert aus mehreren Untersuchungen nimmt. Wenn man aber, wie in unserem Falle, das einmal gewählte Vorgehen konsequent beibehält, dürfte dies zur Aufdeckung von Unterschieden ausreichen.

Zur Anerkennung von Unterschieden dürfte es bei klinisch-therapeutischen Prüfungen berechtigt sein, notfalls eine Signifikanzschranke von 10 % zuzulassen (Wissenschaftliche Tabellen, Dokumenta Geigy).

In Übereinstimmung mit den Untersuchungen von AUERSBACH et al. ergab sich aufgrund der statistischen Voruntersuchungen, daß der therapeutische Erfolg keine Unterschiede im Hinblick auf Alter der Tuberkulose, Alter und Geschlecht der Patienten aufweist, so daß es berechtigt ist, die Ergebnisse unabhängig von diesen Faktoren zu betrachten.

Der Anteil an Schnellinaktivierern von INH (3.1.1.2) liegt in beiden Behandlungsgruppen etwa gleich und entspricht den Angaben in der Literatur, so daß auch hier eine gute Vergleichbarkeit besteht.

4.2 Ergebnisse der bakteriologischen Untersuchungen (3.3.3)

Besteht nicht die Möglichkeit, die aufwendigeren und zeitraubenden kulturellen Untersuchungen durchzuführen, kann die Sputumkonversion als näherungsweise Kriterium für den Behandlungserfolg herangezogen werden. Vorteilhaft ist es, daß das Ergebnis relativ schnell zur Verfügung steht. Entscheidend jedoch für das Behandlungsergebnis ist die kulturelle Konversion.

Die Ergebnisse der mikroskopischen Konversionen 3.3.3.1.1 zeigen die Tendenz einer leichten Überlegenheit der INH/PAS-Gruppe. In dieser Gruppe ereignen sich z.B. nach 3 Monaten 40 Konversionen von 44 untersuchten Fällen entsprechend 91 %, in der INH/TSC-Gruppe finden sich 35 Konversionen von 45 untersuchten Fällen entsprechend 78%. Der Unterschied ist, so augenscheinlich er ist, nicht signifikant, wenn man ein $p = 0,05$ fordert, jedoch läßt sich auch aus der statistischen Berechnung die Tendenz der Überlegenheit der INH/PAS-Gruppe erkennen. ($p < 0,10$) Des weiteren sieht man, daß die Sputumkonversionen in der INH/PAS-Gruppe schneller erfolgen, nämlich in bereits 81 % der Fälle nach 2 Monaten gegenüber 65 % in der INH/TSC-Gruppe.

Bei den kulturellen Konversionen ergibt sich im wesentlichen das gleiche Bild: mehr Konversionen und schnelleres Eintreten derselben in der INH/PAS-Gruppe:

Nach 3 Monaten 39 Konversionen in der INH/PAS-Gruppe entsprechend 88 %, in der INH/TSC-Gruppe 63 % Konversionen (33 von 43 untersuchten Fällen ; $p > 0,05 < 0,10$).

Nach 2 Monaten ist die Differenz nicht so deutlich, allerdings fehlen hier in der TSC-Gruppe einige Untersuchungen.

Insgesamt ereignen sich in beiden Gruppen etwas weniger kulturelle Konversionen als mikroskopische, was auf einen gewissen Prozentsatz an sichtbaren, aber nicht mehr züchtbaren Keimen zurückzuführen ist (BARTMANN et al.).

Die Bestimmung der Keimzahlreduktion nach dem von BART-MANN erarbeiteten Gaffky-Code ergab eine schärfere Möglichkeit zur Beurteilung des Behandlungserfolges. Die statistische Hauptuntersuchung führte jedoch trotzdem nicht zu einer höheren Signifikanz des Unterschiedes zwischen beiden Behandlungsgruppen. Auch eine getrennte Analyse der wenigen Fälle mit großen Kavernen mit größten Kavernendurchmessern über 4 cm ergab hinsichtlich der röntgenologischen Befundausdehnung (3.3.2.2) und des Therapieerfolges keine Unterschiede.

Es stellt sich die Frage, ob die Prüfung etwa gleichwertiger Medikamentenkombinationen - wie INH/PAS und INH/TSC - nicht überhaupt nur an einer großen Zahl schwerer Fälle durchgeführt werden sollte, da bei leichten und mittelschweren Befunden eine scharfe Unterscheidung von vornherein nicht sehr wahrscheinlich erscheint.

Die Untersuchungen in Indien und Rhodesien sowie der East African/BMRC haben übereinstimmend ergeben, daß TSC - in einer Dosierung von 150 mg/die - ein gleichwertiger Kombinationspartner für INH ist und sich hinsichtlich kultureller und mikroskopischer Konversionen etwa ebenso wirksam erweist wie PAS in einer Dosierung von 10 g/die. Als optimale Dosierung für TSC erwies sich die Gabe von 300 mg/die (East African/BMRC Fourth Invest.).

Die Dosierung von PAS 10 g als Salz als Kombinationspartner scheint nicht weniger effektiv zu sein als die von 15 g entsprechend 12 g freier Säure.

Interessant ist, daß im wesentlichen keine schlechteren Ergebnisse bei ambulant behandelten Patienten in den Untersuchungen der East/African/BMRC gefunden wurden. Zu der gleichen Erfahrung gelangten MENON sowie PATEL et al. in Indien. BÖSZÖRMENY et al. kamen aufgrund klinischer und röntgenologischer Untersuchungen in Übereinstimmung mit Tierversuchen zu dem Resultat, daß die Kombination INH

Vergleich der Ergebnisse mit denen anderer Autoren4.2.1 Mikroskopische Konversionen (3.3.3.1.1)INH/TSC Ergebnisse nach 3 Monaten

positive Befunde zu Therapiebeginn	Dosierung		Konversionen	
	INH	TSC mg/die	absolut	%
45 eigene Untersuchung	300	150	35	78
41	200	150	36	88
<u>East African/BMRC Thiacetazone/Diphenylthiourea Invest.</u>				
72	200	150	54	75
97 ambulant	200	150	73	73
65	300	150	50	77
<u>East African/BMRC Second Thiacetatzone Investigation</u>				
180	300	150	146	81
<u>East African/BMRC Third Thiacetazone Investigation</u>				
117	300	150	111	95
116	450	150	106	91
<u>East African/BMRC Fourth Thiacetazone Investigation</u>				
58	300	150	53	91
<u>Menon, N.K. (Indien) ambulant</u>				
58	300	150	43(41)(71)74	
Medical Research Council's Tuberculosis and Chest Diseases Unit, London. Untersuchung in Rhodesien. Die Angaben in () beziehen sich auf das Vorliegen von 2 Untersuchungen.				

INH/PAS

44	300	12 freie Säure g/die	40	91
<u>eigene Untersuchung</u>				
36	200	10 g/die	33	92
<u>East African/BMRC Thiacetazone/Diphenylthiourea Invest.</u>				
71	200	10	53	75
104 ambulant	200	10	84	81
<u>East African/BMRC Second Thiacetazone Investigation</u>				
194 ambulant + stationär	200	10		
<u>East African/BMRC Pretreatment Drug Resistance Report</u>				

4.2.2 Kulturelle Konversionen (3.3.3.1.2)INH/TSC Ergebnisse nach 3 Monaten

positive Befunde zu Therapiebeginn	Dosierung		mg/die		Konversionen	
	INH	TSC			absolut	%
43	300	150			33	77
eigene Untersuchung						
40	200	150			25	63
East African/BMRC	Thiacetazone/Diphenylthiourea Inv.					
72	200	150			37	51
95 ambulant	200	150			59	62
65	300	150			40	62
East African/BMRC	Second Thiacetazone Investigation					
171	300	150			131	77
East African/BMRC	Third Thiacetazone Investigation					
116	300	150			89	77
112	450	150			82	73
East African/BMRC	Fourth Thiacetazone Investigation					
57	300	150			46	81
Menon, N.K. (Indien)						
66	300	150			52	69
Tuberculosis Chemotherapy	Centre Madras					
23	300	150			17	74
19	450	150			14	74
Jancik et al.						
58	300	150	(36)	39	(62)	67
T.C.D.R.U. Untersuchung in Rhodesien						
() = Ergebnis bei 2 Untersuchungen						

<u>INH/PAS</u>	<u>Dosierung</u>		<u>Konversionen</u>	
	<u>INH mg</u>	<u>PAS g/die</u>	<u>absolut</u>	<u>%</u>
44	300	12 freie	39	89
eigene Untersuchung		Säure		
36	200	10	20	56
East African/BMRC Thiacetazone/Diphenylthiourea Inv.				
71	200	10	41	58
103 ambulant	200	10	66	64
East African/BMRC Second Thiacetazone Investigation				
194 stationär + ambulant	200	10	117	64
East African/BMRC Pretreatment Drug Resistance Rep.				
27	300	12	23	83
Jancik et al.				
69	300	10	46	67
Tuberculosis Chemotherapy Centre Madras				

5 mg/kg Körpergewicht + 1/2 g Streptomycin täglich, INH 5 mg + 1/2 g Str. + 9 g PAS-Na sowie INH 5 mg + 0,10 g Thiosemicarbazon zu nur in geringem Maße abweichenden Ergebnissen führt. Leider wurde der empfindlichere Parameter der bakteriologischen Befunde nicht herangezogen.

Von JANCÍK et al. wurde die Kombination INH/TSC als Behandlungsregime für die Kliniken in der Tschechoslowakei wegen dort schlechterer Behandlungsergebnisse und der Vielzahl der Nebenwirkungen abgelehnt.

Auch RADENBACH betont, daß Kombinationen wie INH/TSC, die nach 8-12 Monaten in 85-90 % zu Sputumkonversionen führen, für entwickelte Länder keine Bedeutung haben.

In den sogenannten Entwicklungsländern steht aber das Problem, wie eine weit anwendbare und billige Chemotherapie durchgeführt werden kann, im Vordergrund.

Ein weiteres maßgebliches Kriterium ist das Ausmaß der Verhütung einer Sekundärresistenz gegen INH. Schon erste klinische Erfahrungsberichte über eine INH-Monotherapie in Europa zeigten übereinstimmend, daß - nach anfänglicher Keimzahlreduktion oder auch nach Sputumkonversion - innerhalb eines Zeitraums von 3-10 Wochen wieder Keime ausgeschieden wurden, die in einem hohen Prozentsatz gegen INH resistent waren. Mit dem Wiederauftreten von säurefesten Stäben war naturgemäß eine Befundverschlechterung zu verzeichnen (z.B. FREESE, MICHEL, HEILMEYER u. Mitarb. TUCZEK u. SAUPE).

Die Angaben über eine vermutete Resistenzentwicklung variierten zwischen 60-80 %. Eine größere Studie des COMITE D' EXPLORATION THERAPEUTIQUE DE L' ASSOCIATION SUEDOISE CONTRE LA TUBERCULOSE ergab, daß komplette Resistenz gegen INH unter Monotherapie nach 3 Monaten eintritt.

Die folgende Tabelle zeigt, daß TSC wie auch PAS in der Lage ist, die Resistenzentwicklung gegen INH zu

verzögern, wobei die Dosis von 150 mg TSC/die als optimal erscheint.

Positiv heben sich unsere Befunde insofern heraus, als unter INH/PAS-Behandlung keine Resistenz gegen INH aufgetreten ist.

4.2.3 Resistenzentwicklung gegen INH unter der Kombinationsbehandlung mit PAS oder Thiosemicarbazon Ergebnisse nach 3-monatiger Behandlung.

Vergleich der Ergebnisse mit denen anderer Autoren.

Dosis	mg INH	mg TSC	g/die PAS	Pat. total	positive Kulturen	Resistenz gegen INH	% *	% **
	300	150		43	10	1	10	1
	300		12g freie Säure	44	4	0	0	0

eigene Untersuchung

	200	150		40	20	8	40	20
	200		10	36	19	7	37	19

East African/BMRC Thiacetazone/Diphenylthiourea Invest.

	200		10	68	27	1	4	1
	200	150		69	32	17	53	25
	300	150		61	21	4	19	7

East African/BMRC Second Thiacetazone Investigation

	300	150		166	45	18	40	11
--	-----	-----	--	-----	----	----	----	----

East African/BMCR Third Thiacetazone Investigation

	300	150		111	22	8	36	7
	450	150		106	24	8	33	8

East African/BMRC Fourth Thiacetazone Investigation

	300	150		54	18	4	22	8
--	-----	-----	--	----	----	---	----	---

Medical Research Councils Tuberculosis and Chest Diseases Unit. London. Untersuchung in Rhodesien

	300	150		58	19	7	64	12
--	-----	-----	--	----	----	---	----	----

Menon, N.K. (Indien)

* = Prozentsatz bezogen auf die positiven Kulturen nach 3 Monaten

** = Prozentsatz bezogen auf alle untersuchten Patienten.

Für die eigene Untersuchung und für die von MENON gilt als resistent Wachstum bei einer Medikamentenkonzentration von 0,1 $\mu\text{g/ml}$ oder mehr, für die anderen Untersuchungen wurde Resistenz für Wachstum bei 0,2 $\mu\text{g/ml}$ festgelegt.

Die PAS-Dosis lag bei unseren Patienten allerdings vergleichsweise höher, nämlich 15 g Salz entsprechend 12 g freier Säure.

RADENBACH wies darauf hin, daß die optimalen Tagesdosen bei Stoffen mit ungünstigem therapeutischen Index aus Furcht vor Nebenwirkungen oder unzureichender Kontrollmöglichkeiten oft unterschritten werden.

Solange es noch zu Entwicklung von Resistenzen unter antituberkulöser Behandlung kommt, wird nur ein Teil der Kranken entseucht und geheilt, im übrigen aber lediglich eine individuelle Krankheitsbesserung bei anhaltender Infektiosität und dazu noch Bakterienresistenz herbeigeführt. Diese trägt dazu bei, die Krankheit in einem nicht unbeträchtlichen Teil der Fälle der nicht ausreichend behandelten Patienten für die Gesamtheit zu konservieren, anstatt sie in der Gemeinschaft auszurotten. Unter diesem Aspekt erscheint die Therapie der Tuberkulose in den Entwicklungsländern von noch größerer Problematik (SILVEIRA).

4.3 Ergebnisse der röntgenologischen Untersuchungen (3.2.2)

Die Klassifizierung der röntgenologischen Befunde und die Kriterien für die Befundrückbildung sind uneinheitlich.

In den Untersuchungen des BMRC ab 1963 werden die Definitionen des Tuberculosis Research Centre Madras (SIMON, G.) verwendet.

Diese Kriterien sind für die Befundausdehnung:

1. Trivial, 2. Slight, 3. Limited, 4. moderate, 5. extensive, 6. gross

für den Kavernenbefund:

nil, slight, moderate, extensive.

slight: Kavernendurchmesser 2 cm oder weniger

moderate: " " über 2 cm oder weniger als 4 cm

extensive: " " " 4 cm

für den Grad der Rückbildung:

exceptional improvement (dramatische Besserung, stets mit Kavernenschluß)

considerable " (bei klar erkennbarer Rückbildung der Verschattungen im Vergleich zu den Aufnahmen vor Behandlung)

slight " (bei geringerer Änderung, wenn der Untersucher aber von irgendeiner Änderung überzeugt ist)

moderate " (fällt zwischen considerable und slight)

Nach ähnlichen Kriterien wurden die Untersuchungen von MENON und von PATEL et al. durchgeführt.

JANCIK et al. versuchten als Maß für die Rückbildungstendenz die Veränderungen der Werte der durchschnittlichen Kavernendurchmesser zu verfolgen.

In unserer Untersuchung wurde die Festlegung des röntgenologischen Befundes nach den Diagnostic standards sowie nach Kavernentyp, -zahl und -größe entsprechend dem Vorgehen von AUERSBACH et al. vorgenommen.

Für die Befundrückbildung wurde die Rückbildung des größten Durchmessers der größten Kaverne bewertet, für die Differenzierung der schweren Befunde in beiden Behandlungsgruppen (Befunde mit Kavernen mit größtem Durchmesser über 4 cm) wurden zusätzlich die Produkte der größten, senkrecht aufeinanderstehenden Kavernendurchmesser, wie von BARTMANN angegeben, herangezogen.

Alle Versuche der Einteilung von röntgenologischen Befunden haben nur näherungsweisen Charakter, auch das Verfahren der Tomographie hat zwar die Aussagemöglichkeit verbessert, aber auch technische Grenzen und Schwierigkeiten. Es kann auch nicht immer sicher Kavernenschluß angegeben werden (GEBAUER).

Die WHO kam in ihrem 8. Bericht 1964 zu dem Ergebnis, daß es informativer ist, den Therapieverlauf anhand der bakteriologischen Befunde zu verfolgen als nach den röntgenologischen Daten.

Ein ähnlicher Standpunkt wird auch vom BMRC eingenommen (persönliche Mitteilung von Dr. Joan Heferman an Prof. Dr. Bartmann).

Wegen der relativ groben Einteilungsmöglichkeit der röntgenologischen Befunde und der geringeren Bedeutung hinsichtlich des Therapieerfolges haben wir auf statistische Berechnungen verzichtet.

Vergleichbarkeit der Befunde

In der IT-Gruppe finden sich 10 Fälle mit einem größten Kavernendurchmesser über 4 cm, in der IP-Gruppe 8, davon 7 mit mehreren Kavernen (3.1). Hiernach hätte die IP-Gruppe die etwas schwereren Befunde. Nach der Summe der größten senkrecht aufeinanderstehenden Kavernendurchmesser (3.3.2.2) schneidet jedoch die IT-Gruppe etwas schlechter ab. Die weiteren Tabellen zu den röntgenologischen Befunden zeigen keine wesentliche Abweichung.

Ergebnisse

Die graphische Darstellung der Befundrückbildung insgesamt in beiden Behandlungsgruppen IP und IT (3.3.2) zeigt nach 2 Monaten eine etwas schnellere Rückbildungstendenz der IT-Gruppe, nach 3 Monaten gleichen sich die Ergebnisse an, jedoch ist die IT-Gruppe mit einem Progreß belastet.

Die röntgenologischen Tabellen im Anhang lassen aufgrund der kleinen Fallzahl der unterteilten Gruppen keine aussagekräftigen Schlüsse zu.

Insgesamt gesehen deutet eine Befundverschlechterung in der IT-Gruppe auf eine leichte Überlegenheit der IP-Gruppe hin.

Auf einen Vergleich mit den röntgenologischen Ergebnissen anderer Autoren wurde wegen des verschiedenen Vorgehens der Befunddifferenzierung verzichtet, zum größten Teil waren auch Vierteljahresergebnisse nicht angegeben.

4.4 Zu den Nebenwirkungen (3.4)

4.4.1 Zur Frage der Leberschädigung durch TSC

Zu den klinisch weniger bedeutungsvollen Nebenwirkungen unter INH/PAS - oder TSC-Behandlung gehören Inappetenz, Übelkeit, Kopfschmerzen. Meist zwingen sie nicht zu einer Therapieumstellung.

Als ernsthafte toxische Nebenwirkung unter TSC wird oft eine Leberschädigung angegeben.

Aus diesem Grunde wurde bei den Patienten der Klinik Heckeshorn u.a. ein Zweifarbstofftest durchgeführt.

Zu den Ergebnissen der Untersuchungen mit dem Zweifarbstofftest (3.3.1.2)

Der Zweifarbstofftest wurde zum Zwecke der Erkennung

einer Leberschädigung durch TSC durchgeführt.

Von ZIMMER wurde der Zweifarbstofftest aus dem Bromthaleinretentionstest weiterentwickelt, seine gute Verwendbarkeit zur Erkennung von Leberparenchymschädigungen wurde von ihm selbst und von anderen Autoren (EBERHARD u. SCHMIDT, ZERBST, RIESS u. SCHÖN) gezeigt.

Das Prinzip des Zweifarbstofftests besteht darin, daß die Exkretionsleistung der Leberzellen durch einen Farbstoff (Bromsulphophtalein), gleichzeitig die Plasmadurchströmungsgröße der Leber mit einem anderen Farbstoff (Trypanrot) in einem Arbeitsgang photometrisch bestimmt wird

BRÜHL untersuchte die Zuverlässigkeit von vier der gebräuchlichen unspezifischen Leberfunktionsproben an 122 bioptisch lebergesunden Patienten und kam zu dem Ergebnis, daß in nur 28 % der Fälle alle Proben negativ waren, daß in 72 % der Fälle eine, in 56 % zwei, in 36 % drei, in 9 % der Fälle vier der Proben positiv waren, ohne daß die histologische Untersuchung der Leber einen pathologischen Befund ergab.

So ist es verständlich, daß Autoren, die sich der sogenannten unspezifischen Leberfunktionsproben zur Erkennung einer leberschädigenden Wirkung von TSC bedienten, zu unterschiedlichen Ergebnissen gelangten.

HECKNER fand mit Hilfe des Hippursäuretests eine zum Teil irreversible und progrediente Leberschädigung durch TSC. BÖHM war der Ansicht, daß regelmäßig nach einem Behandlungszeitraum von 10 Wochen eine toxische Leberverfettung auftritt (7 von 93 laparoskopierten Patienten). In einem Fall war bei Relaparoskopie nach Absetzen von Conteben ein makroskopisch wieder normaler Leberbefund zu verzeichnen, woraus geschlossen wurde, daß die leberschädigende Wirkung von Conteben reversibel sei. HEILMEYER sowie STURM beobachteten keine Leberschädigung durch Conteben.

FELSCH et al. sahen anhand von Transaminasenbestimmungen in einigen Fällen signifikante Transaminasenanstiege als Ausdruck der Leberzellschädigung.

Ein anderes Vorgehen wählten GÖGGELE et al., nämlich die Bestimmung von Transaminasen und die histologische Untersuchung der Leber zusammen, zur Erkennung von leberschädigender Wirkung eines antituberkulösen Mittels am Beispiel des Ethionamid.

Unsere Untersuchungen mit dem Zweifarbstofftest ergaben:

1. insgesamt ein signifikantes Absinken des Zweifarbstoffwertes unter der Behandlung mit TSC,
2. insgesamt signifikante Erhöhung der Werte nach Fortlassen von TSC aus der Behandlung,
3. in den Fällen, bei denen zu Behandlungsbeginn bereits ein pathologischer Wert bestand, kein größeres Absinken der Werte als bei Patienten, bei denen zu Behandlungsbeginn ein normaler Zweifarbstoffwert vorhanden war,
4. in einigen Fällen Besserung des Zweifarbstoffwerts unter der Behandlung von TSC,
5. bei den mit INH/PAS behandelten Patienten keine Änderung der Zweifarbstoffwerte.

Aufgrund der Ergebnisse 1.2.5 kann geschlossen werden,

- daß das Absinken des Zweifarbstoffwertes unter der Behandlung auf das TSC zurückzuführen ist,
- daß eine aufgrund des Zweifarbstofftests anzunehmende Leberschädigung durch TSC reversibel ist.

Ergebnis 3 gibt im Zusammenhang mit den Ergebnissen

1.2.5 zu folgenden Überlegungen Anlaß:

- eine irgendwie geartete Vorschädigung der Leber bedingt keine größere weitere Schädigung der Leber durch TSC,
- oder dem Absinken des Zweifarbstoffwerts unter der Behandlung mit TSC liegt gar keine leberschädigende Wirkung dieser Substanz zugrunde, sondern ein kompetitiver Mechanismus der Ausscheidung einer der Farbstoffkomponenten des Zweifarbstoffgemischs.

Eine Hemmung der Ausscheidung von Bromthalein, des einen der Bestandteile der Zweifarbstofflösung, ist bekannt

durch Konkurrenz mit Bromthalein im Konjugationsmechanismus z.B. für jodhaltige Röntgenkontrastmittel, Bilirubin, Morphin, Aminosäuren, Probenecid (BERKOWITZ).

Eine Beschleunigung der Bromthaleinausscheidung durch Lockerung der Bindung des Bromthaleins an Serumalbumine ist bekannt für das orale Antidiabeticum Tolbutamid und einige Sulfonamide (HASSELBLATT u. HUKUHARA; LINDNER).

Hinweise in der Literatur über die Beeinflussung der Bromthaleinausscheidung durch TSC fanden wir nicht.

Schwierigkeiten in der Interpretation machen die Ergebnisse 4.

Hier ergeben sich folgende Möglichkeiten:

- Entweder beruht die Besserung des Zweifarbstoffwertes unter der antituberkulösen Behandlung auf der heilenden Beeinflussung von tuberkulösen Mit-erkrankungen der Leber, wie z.B. der grobknotigen oder pseudotumorösen Lebertuberkulose, der Tuberkulose der Gallenblase, der Gallenwege und der Gallenlymphknoten (WETZEL),
- oder es lag eine unspezifische Mitbeteiligung der Leber durch eine unspezifische reaktive Hepatitis, Fettleber bei Tuberkulose (PRINZ et al.) vor.

Diese Fragen wären nur durch eine histologische Untersuchung zu klären gewesen.

Außerdem muß noch auf andere extrahepatische Faktoren der Beeinflußbarkeit des Zweifarbstofftests hingewiesen werden, wie z.B. cardiale Insuffizienz und Fieber (NICKLING; BERKOWITZ).

Ebenso spielt das Problem des Alkohols bei Heilstättenpatienten eine große Rolle. Auf die besonderen Schwierigkeiten des Nachweises von Leberschädigung hat auch WILDHIRT hingewiesen.

Aufgrund der Darlegungen möchten wir trotz der signifikanten Ergebnisse nur unter Vorbehalten folgendes Ergebnis zusammenfassen: TSC kann eine Leberschädigung verursachen, die reversibel ist. Dasselbe gilt übrigens auch für PAS.

Die Auswertung der unspezifischen Leberfunktionsproben führte zu keinem brauchbaren Ergebnis, so daß auf die Darstellung verzichtet wird.

4.4.2 Zu den Ergebnissen der Blutbilduntersuchungen (3.3.1.1)

Unsere Untersuchungen ergaben - noch einmal zusammengefaßt -

INH/TSC erniedrigte (im Mittel) den Hb-Gehalt, die Erythrozytenzahl und die Leukozytenzahl.

INH/PAS erhöhte (im Mittel) den Hämoglobingehalt und erniedrigte die Leukozytenzahl. Eine Erythrozytenerhöhung war statistisch nicht nachweisbar.

Ein Abfall des Hämoglobins und der Erythrozyten wurde schon früher von mehreren Autoren beobachtet.

PRIBILLA u. OTTE beobachteten 89 Fälle unter TB I-Behandlung (Gesamtdosis über 10 g TB I je Patient) und stellten ein gleichsinniges Abfallen von Hb-Gehalt und Erythrozytenzahl fest. Bei der größeren Zahl der Patienten mit Hämoglobinabfall stieg im Laufe der Behandlung der Hämoglobinspiegel ohne besondere Maßnahmen wieder an, nur in 5 Fällen blieb die Anämie bestehen. Eine Abhängigkeit von der Gesamtdosis konnte nicht festgestellt werden, jedoch eine Abhängigkeit von der Tuberkuloseform. Es zeigte sich, daß die exsudativen, hochdosierten Fälle häufiger und schneller eine Anämie bekamen.

Bei den 5 Fällen mit weiter bestehender Anämie handelte es sich um fortschreitende Krankheitsprozesse, z.T. mit letalem Ausgang. Ein Fall von Agranulozytose mit letalem Ausgang mit fortschreitender Tuberkulose wurde beschrieben.

Das Verhalten der Myelopoese, nämlich das häufige Auftreten einer Monozytose, veranlaßte zu der Annahme einer al-

lergischen Ursache.

KNÜCHEL u. KIENLE diskutierten als Ursache für die Hämoglobinabnahme die Möglichkeit einer Komplexsalzbildung von TB I und Eisen.

SCHAICH, STADLER u. KEIDERLING beobachteten ebenfalls ein Absinken des Hämoglobins in etwa 40 % der Fälle. Wie PRIBILLA u. OTTE beobachteten sie eine hämolytische Komponente der Anämie. Knochenmarkuntersuchungen auf der Höhe solcher Anämien zeigten das Bild einer erheblichen Hyperplasie der Erythropoese ohne qualitative Änderung.

TRAUTWEIN vermutete eine Änderung der vegetativen Funktionslage (Vagotonus) als wesentlichen Faktor der Blutbildbeeinflussung.

Weitere Beobachtungen aus früherer Zeit von Abfall des Hämoglobins und der Erythrozyten stammen z.B. von HEESEN u. HEIDWEILER (Untersuchungen bei Kindern) und SIMMONS et al.

Auch in neueren internationalen Untersuchungen über das Verhalten des Blutbildes unter TSC-Kombinationsbehandlungen wird über das Absinken von Hämoglobin und Erythrozyten berichtet (A.B.MILLER).

Gleichzeitige Untersuchungen des peripheren Blutbildes und des Knochenmarks unter alleiniger INH-Therapie von EWERT u. EHRLICH ergaben keine toxische Schädigung der Haematopoese, in keinem Fall (12 Fälle) wurde ein Absinken des Hämoglobins oder der Erythrozyten gesehen.

Die Beobachtungen des Blutbildes unter INH/PAS-Behandlung zeigten oft einen leichten Anstieg des Hb und der Erythrozyten (A.B.MILLER).

Zusammenfassend kann gesagt werden, daß unter TSC-Behandlung eine Verminderung von Hämoglobin und Erythrozyten auftreten kann, das Zustandekommen dieser Erscheinung aber noch nicht bekannt ist.

Das Absinken der Leukozytenzahl wie auch der Rückgang

der Blutsenkungsgeschwindigkeit darf allgemein wohl als Ausdruck der klinischen Besserung gewertet werden. Unter der INH/PAS-Behandlung waren zweimal ernsthafte Nebenwirkungen zu beobachten.

Einmal handelte es sich um eine massive Blutung aus dem Magen-Darm-Trakt. Bei der Patientin, die neben der Tuberkulose an einer Encephalomyelitis disseminata litt, war röntgenologisch ein narbig verzogener Bulbus duodeni zu finden, ein frisches Ulcus war nicht sicher zu diagnostizieren. Als eine weitere Erklärungsmöglichkeit der Blutung war an eine Entwicklung einer allgemeinen hämorrhagischen Diathese zu denken, wie sie vereinzelt beschrieben wurde. Störungen im Gerinnungssystem (Vitamin K-Synthese) oder auch Verminderung der Kapillarresistenz oder auch erworbene Überempfindlichkeit als Ursache der Blutungsneigung wurden diskutiert (BRIX, FORSGREN, KÖSTER, b, ZÜRN). Allergische Reaktionen - wie sie bei einer Patientin beobachtet wurden - können, wie Allergien gegen jedes andere Medikament, schwere Reaktionen bis zum anaphylaktischen Schock auslösen (HARVEY u. SOLEMKA), so daß die Therapie umgestellt wurde.

4.4.3 Vergleich mit der Untersuchung der T.C.D.R.U.

Die Angaben über Nebenwirkungen, insbesondere des TSC, waren in größeren Prüfungen unterschiedlich, so daß vom Medical Research Council's Tuberculosis and Chest Research Unit, London (T.C.D.R.U.), eine international kontrollierte Studie durchgeführt wurde (MILLER, FOX, TALL).

Geprüft wurde die Kombination Streptomycin 1 g tgl. + Isoniazid 300 mg + 150 mg TSC in einer Tablette = STH sowie Streptomycin 1 g tgl. + 300 mg INH in einer Tabl. = SH.

Tabellarisch zusammengefaßt erbrachte die Untersuchung folgende Ergebnisse:

	STH	SH
Nebenwirkungen insgesamt	21,4 %	7,8 %
leichte Nebenwirkungen	50 %	63 %
Therapieunterbrechungen	6,5 %	1,6 %
Therapieabbruch	3,9 %	0,9 %

(Prozentzahlen bezogen auf Patienten mit Nebenwirkungen)

Art der Nebenwirkungen

	STH	SH
Hitzgefühl oder Juckreiz	1,3 %	0,5 %
Hautausschlag einschl. Urticaria	3,9 %	1,9 %
Schwindligkeit verschiede- ner Ursache	9,6 %	2,9 %
Drehschwindel, Ataxie	2,3 %	0,7 %
Ohrensausen, Hörverminderung	1,1 %	0,0 %
Übelkeit oder abdominelle Beschwerden	4,0 %	1,6 %
Erbrechen	4,3 %	0,5 %
Gelbsucht oder Hepatitis	0,2 %	0,3 %
Agranulocytose	2 Patienten in der Tschechoslowakei	
Überempfindlichkeit gegen Streptomycin	9 Patienten	1 Patient
Überempfindlichkeit gegen TSC	3 "	1 "

Insgesamt gesehen hatten geringe Nebenerscheinungen 50 % der 267 Patienten der STH-Gruppe und in 64 % der Patienten der SH-Gruppe (93 Fälle), relativ wenig - 25 % der STH- und 12 % der SH-Gruppe waren ernsthafter Natur. Für jede Symptomengruppe - getrennt betrachtet - war ein Großteil der Nebenerscheinungen gering - aber hinsichtlich der Nebenwirkungen auf den Magen waren diese bei einem Drittel der Patienten der STH-Gruppe ernsthaft. Insgesamt war der Anteil der ernsthaften Nebenwirkungen in jeder Symptomengruppe bei der STH-Gruppe größer.

Von besonderem Interesse war, daß die Nebenerscheinungen

auf den N. VIII, wie z.B. Schwindel, Ataxie, Taubheit, die dem Streptomycin zugeschrieben werden, sich in 3,2 % der STH-Fälle ereigneten, dagegen nur in 0,7 % der SH-Gruppe ($P = 0,001$).

Möglicherweise liegt hier eine Potenzierung der Streptomycinnebenwirkungen durch direkte Wirkung des Thiosemicarbazons auf den 8. Hirnnerven vor, möglicherweise auch eine indirekte Wirkung über den Mechanismus einer renalen Ausscheidungshemmung des Streptomycins durch Thiosemicarbazon, eine Fragestellung, die zu erneuten Untersuchungen führen kann.

Für die Dauer der Nebenerscheinungen ergibt sich grob das gleiche Bild wie für ihren Schweregrad.

55 % der Nebenerscheinungen dauerten mehr als 7 Tage in der STH-Gruppe entsprechend 40 % in der SH-Gruppe. Andererseits dauerten 11 bzw. 10 % der Nebenerscheinungen nicht länger als 1 Tag, 30 bzw. 41 % dauerten weniger als 4 Tage. 66 % der Nebenerscheinungen auf den Vestibularapparat und 48 % hinsichtlich solcher auf den Magen dauerten länger als 1 Woche in der STH-Gruppe.

Bezogen auf die einzelnen Länder zeigten sich erhebliche Unterschiede im Auftreten der Nebenwirkungen.

	Indien	Rhodesien	Malawi	Hongkong	W.Pakistan	Tschechoslowakei
STH	4	5	8	69	39	35
SH	1	3	4	25	15	17

Angaben in %.

Als Möglichkeiten der Erklärung dieser Unterschiede wurde zur Diskussion gestellt:

In einigen Ländern, z.B. in Hongkong oder der Tschechoslowakei, war die Überwachung dichter.

Unvermeidliche Unterschiede in der Interpretation, was als echte Nebenwirkung angesehen wird.

Der Einfluß von anderen Medikamenten, die in einigen Ländern häufig genommen werden, wie z.B. Pyramidon, der

Einfluß von Begleitfaktoren wie Nahrung oder Sonneneinstrahlung, rassische Unterschiede, möglicherweise auf genetischer Basis.

Zusammenfassend ergab die Untersuchung, daß eine Rate von Nebenwirkungen mit der Verwendung von Thiacetazon verbunden ist, die mit den sozio-ökonomischen Umständen vereinbar ist, unter denen in Entwicklungsländern eine Therapie durchgeführt wird.

Zu gleicherweise interpretierbarem Ergebnis führte unsere Untersuchung.

5. Zusammenfassung

Ziel der vorliegenden, bereits 1958 durchgeführten Untersuchung war es, im kontrollierten Versuch die therapeutische Wirksamkeit der antituberkulösen Medikamentenkombination INH/TSC gegen die Standardtherapie INH/PAS bei erwachsenen Kranken mit frisch entdeckter, kavernöser Lungentuberkulose mit kulturellem Bakteriennachweis zu prüfen.

In den Entwicklungsländern ist die Verwendung der Medikamentenkombination INH/TSC vor allem wegen der geringen Kosten und der weiten und auch ambulanten Anwendungsmöglichkeit auch heute noch von besonderem Interesse.

Als wesentlicher Bewertungsmaßstab für den Behandlungserfolg galt für uns das Verhalten des bakteriologischen Befundes (Keimzahlreduktion, mikroskopische und vor allem die kulturelle Konversion). Mit der Erfassung der Keimzahlreduktion durch Umrechnung der klinisch gebräuchlichen Gaffky-Zahlen nach dem "Gaffky-Code" von BARTMANN wurde die quantitative Beurteilung der mikroskopisch feststellbaren Bakterienausscheidung verbessert.

Als statistische Verfahren zur Erkennung quantitativer Unterschiede (neben der Keimzahlreduktion z.B. auch

Leukozytenzahl, Hämoglobingehalt der Erythrozyten) wurden die von der Verteilung der Population unabhängigen Rangteste von WILCOXON benutzt, für die Erfassung qualitativer Unterschiede ein Vierfeldertest.

Vor Durchführung der statistischen Hauptuntersuchung konnte gezeigt werden, daß sogenannte "background-factors" wie Alter und Geschlecht der Patienten, Alter der Tuberkulose, keinen Einfluß auf die Behandlungsergebnisse hatten, so daß der Behandlungserfolg unabhängig von diesen Faktoren betrachtet werden konnte, abgesehen davon, daß die Gruppen sich weitgehend gleich waren.

Eine leichte Überlegenheit der INH/PAS-Gruppe ergab sich, wenn auch nicht signifikant ($p \leq 0.005$), so doch tendenziell ($p > 0.05 < 0.10$) für die mikroskopische Sputumkonversion nach 2 und 3 Monaten sowie für die kulturelle Sputumkonversion nach 3 Monaten. Die Reduktion der Keimzahl, gemessen am Gaffky-Code, war für INH/PAS stärker als für INH/TSC. Die Differenz erreichte aber auch keine höhere Signifikanz ($p > 0.05 < 0.10$).

Entwicklung einer INH-Resistenz wurde unter INH/PAS nicht, unter INH/TSC einmal sicher, in zwei weiteren Fällen mit fraglicher Sicherheit beobachtet.

Röntgenologischer Progreß in der INH/TSC-Gruppe einmal gesehen, in der INH/PAS-Gruppe überhaupt nicht.

Alle bakteriologischen und röntgenologischen Daten zusammengekommen sprechen für eine geringfügige bessere Wirksamkeit der INH/PAS-Kombination.

Hinsichtlich der Nebenwirkungen war schon bei der Planung der Untersuchung ein besonderes Augenmerk auf die Frage einer leberschädigenden Wirkung von TSC gerichtet worden, wobei seinerzeit als beste funktionelle Erkennungsmethode der Zweifarbstofftest zur Verfügung stand. Die Untersuchungen mit Hilfe dieser Methode ergaben Hinweise für eine reversible Leberschädigung durch Thiosemicarbazon. Bei den Wirkungen auf das rote Blutbild war unter INH/TSC ein Absinken des Hämoglobingehalts der Erythrozyten sowie der Erythrozytenzahl zu verzeichnen. Der Wirkungsmechanismus ist bis heute nicht bekannt.

Zu schwerwiegenden Nebenwirkungen auf die Granulopoese, wie z.B. Agranulozytose, kam es nicht.

Unter INH/PAS-Behandlung wurden als ernsthafte Nebenwirkungen eine hautallergische Reaktion sowie eine profuse Blutung aus dem Magen-Darm-Trakt beobachtet.

Zur Diskussion der Nebenwirkungen insgesamt wurde eine große internationale klinische Studie des Medical Research Council's Tuberculosis and Chest Research Unit herangezogen. Ein wesentliches Ergebnis dieser Studie war, daß Schweregrad und Dauer der Nebenwirkungen unter TSC-Kombinationsbehandlung - bei großer Unterschiedlichkeit der Häufigkeit, möglicherweise durch rassische Unterschiede bedingt - nicht so schwerwiegend sind, so daß in Ländern, in denen TSC vertragen wird, die toxischen Effekte des TSC wegen der Billigkeit des TSC und der einfachen Applikation (INH + TSC in einer Tablette) in Kauf genommen werden können.

Diese Schlußfolgerungen werden durch die Ergebnisse der hier vorgelegten Studie unterstützt.

6. Anhang

Statistische Berechnung zu 3.3.1

Ergebnisse der Zweifarbstofftestuntersuchungen IT (3.3.1.1)

Berechnung nach dem Wilcoxon-Test für Paardifferenzen:

Rangierte Werte der Erhöhung bzw. Erniedrigung des Zweifarbstoffwertes unter der Behandlung mit IT, unter Fortlassen der Differenzen = 0

0:	-2	+2	-3	-3	-4	-5	-7	-10	+10	+14	-14	-15	-15	+17	-17	-17	-17
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	16
	+18	+18	-20	-21	-21	-21	-22	+25	+26	-26	-28	-33	-35	-36	-48	-59	-59
0:	17	18	19	20	21	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30	31	31
N = Anzahl der Paare = 31																	

Summe der Ordnungszahlen der positiven Differenzen $T^+ = 117$
 Summe der Ordnungszahlen der negativen Differenzen $T_- = 379$

Der Erwartungswert T'_- für T_- ist unter der Nullhypothese

$$N(N+1)/4 = 31(31+1)/4 = 31.8 = 248$$

$$\text{die Varianz } d^2 T_- = N \cdot T'_- / 3 = 31.248/3 = 2562.66$$

$$\text{der Prüfquotient } q = (T_- - T'_-) / \sqrt{d^2 T_-}$$

$$= (379 - 248) / \sqrt{31.248/3}$$

$$379-248 = 131, \log 131 = 2,11727$$

$$\begin{array}{rcl}
 \sqrt{d^2 T_-} & = & \log 31 = 1,49136 \\
 & + & \log 248 \quad \underline{2,39445} \\
 & & 3,88581 \\
 & - & \log 3 \quad \underline{0,47712} \\
 & & 3,40869
 \end{array}$$

$$d^2 T_- = \log 3,40869/2 = 1,70434$$

$$\begin{array}{rcl}
 q = \log 131 & = & 2,11727 \\
 - \log \sqrt{d^2 T_-} & & \underline{1,70434} \\
 & & 0,41293 \\
 \text{antilog } q & = & \underline{2,588}
 \end{array}$$

Dieser Prüfwert entspricht einer Irrtumswahrscheinlichkeit von weniger 1 % (2p)

Statistische Berechnung zu 3.3.1

Ergebnisse der Zweifarbstofftestuntersuchungen IT

a = Wert zu Behandlungsbeginn

b = niedrigster Wert unter Behandlung mit IT

lfd. Nr.	a	b	Abnahme x_i	x_i^2	$(x_i + 1)^2$
1	100	85	15	225	256
2	100	90	10	100	121
3	100	83	17	289	324
4	95	81	14	196	225
5	100	80	20	400	441
6	100	74	26	676	729
7	100	72	28	784	841
8	96	61	35	1 225	1 296
9	96	37	59	3 481	3 600
10	100	98	2	4	9
11	98	93	5	25	36
12	100	100	0	0	1
13	100	100	0	0	1
14	100	100	0	0	0
15	96	93	3	9	16
16	93	90	3	9	16
17	83	83	0	0	1
18	78	78	0	0	1
19	73	75	- 2	4	1
20	68	64	4	16	25
21	93	78	15	225	256
22	91	55	36	1 296	1 369
23	89	72	17	289	324
24	82	34	48	2 304	2 401
25	78	57	21	441	484
26	78	45	33	1 089	1 156
27	71	64	7	49	64
28	68	47	21	441	484
29	60	38	22	484	529
30	90	100	- 10	100	81
31	83	100	- 17	289	256
32	80	94	- 14	196	169
33	75	100	- 25	625	576
34	74	100	- 26	676	625
35	70	88	- 18	324	289
36	70	88	- 18	324	289
Sum-	3 128	2797	331	16 595	17 293
men					

Der durchschnittliche Wert zu Behandlungsbeginn beträgt
 $3\ 128 : 36 = 86,9$, der Durchschnittswert der niedrig-
 sten Werte unter IT-Behandlung $2\ 797 : 36 = 77,7$

Der durchschnittliche Wert des Absinkens $\bar{x}$

$$\bar{x} = \frac{S_a - S_b}{N} = (3128 - 2797) : 36 = 331 : 36 = 9,2$$

Berechnung der Streuung s^2

$$\begin{aligned} s^2 &= \frac{1}{N-1} (S_{x_i}^2 - \bar{x} \cdot S_{x_i}) = \frac{16\,595 - 9,2 \cdot 331}{35} \\ &= \frac{16595 - 3045}{35} = \frac{13550}{35} \quad \log \quad \frac{13550}{35} = 4,13194 \\ &\quad - \log \quad \frac{1,54407}{2,58787} \\ &\quad \text{anti log} = 387,2 \end{aligned}$$

$$s = \sqrt{\frac{13550}{35}} = \log \quad \frac{2,58787 : 2 = 1,29393}{\text{antilog} \quad 19,67 = 19,7}$$

Der statistische Normalbereich (Normalverteilung)

$$= \bar{x} \pm 2s = 9,2 \pm 39,4 = -30,2 \dots 48,6$$

$$\text{Der Prüfwert } t = \frac{\bar{x}_a - \bar{x}_b}{s} \sqrt{N} = \frac{86,9 - 77,7}{s} \cdot 6 = \frac{9,2 \cdot 6}{s}$$

$$\begin{aligned} \log 9,2 \cdot 6 &= 55,2 = 1,74194 \\ \log s &= \frac{1,29393}{0,44799} \quad \text{antilog} = 2,85 = t \end{aligned}$$

Dieser Prüfwert entspricht einer Irrtumswahrscheinlichkeit $2p = \text{kleiner } 1\%$.

Somit errechnet sich nach zwei statistischen Verfahren die gleiche Irrtumswahrscheinlichkeit

$$\begin{aligned} \text{Die Kontrolle } (x_i + 1)^2 &= x_i^2 + 2x_i + N \\ &= 17293 = 16595 + 662 + 36 \end{aligned}$$

zeigt, daß die Berechnung der Quadrate richtig ist.

Verhalten der Zweifarbstoffwerte bei Patienten mit normalem Wert zu Therapiebeginn und mit pathologischem Wert zu Behandlungsbeginn.

Normalwert = 100 %. Angenommene Meßfehlerbreite 5 Absolutprozent.

a) Patienten mit normalem Wert zu Therapiebeginn

lfd. Nr.	Anfangs- wert %	niedrigster Wert unter IT-Behandlung	Differenz
1	100	85	- 15
2	100	90	- 10
3	100	83	- 17
4	95	81	- 14
5	100	80	- 20
6	100	74	- 26
7	100	72	- 28
8	96	61	- 35
9	96	37	- 59
	887	663	224

Der durchschnittliche Betrag des Absinkens des Zweifarbstoffwertes = $887 - 663 = 224 : 9 = 24,9$

b) Patienten mit pathologischem Wert zu Therapiebeginn

21	93	78	- 15
22	91	55	- 36
23	89	72	- 17
24	82	34	- 48
25	78	57	- 21
26	78	45	- 33
27	71	64	- 7
28	68	47	- 21
29	60	38	- 22
	710	490	220

Der durchschnittliche Betrag des Absinkens des Zweifarbstoffwertes unter IT-Behandlung = $220 : 9 = 24,4$.

Rangierte Werte der Differenzen

a)	10	14	15	17	20			26	28	35					59	
b)	7		15	17	21	21	22		33	36	48					
c)	1	2	3	4,5	6,5	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18

Die Summe aller Ordnungszahlen a) = 82

Die Summe aller Ordnungszahlen b) = 89

Die Signifikanzschranken für Summe a) bei $N_1 = 9$ u. $N_2 = 9$ betragen bei einer Irrtumswahrscheinlichkeit $2\alpha = 10\%$: 66 - 105. Diese werden nicht erreicht oder nach außen überschritten.

Statistische Berechnungen zum Verhalten des Zweifarbstoffwertes für die Patientengruppe, bei der auch nach Fortlassen von Thiosemicarbazon aus der Kombinationsbehandlung ein Zweifarbstoffwert bestimmt wurde.

1. Verhalten unter IT-Behandlung

Berechnung nach dem Wilcoxon-Test für 2 Stichproben

Rangierte Werte der prozentualen Zweifarbstoffausscheidung

x = Werte zu Behandlungsbeginn

y = niedrigste Werte unter IT-Behandlung

x:										60			68	68		73	
y:	34	37	38	45	47	55	57	61	64					72	72		74 75
0:	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17
x:	78	78		82	89			91	95	96	96	100	100		100		
y:			81				90										
0:	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30				

Die Summe aller Ordnungszahlen $x = T_1 = 315$, $N_1 = 15$

Die Summe aller Ordnungszahlen $y = T_2 = 150$, $N_2 = 15$

Die Signifikanzschranken für T_1 bei $N_1 = 15$ und $N_2 = 15$

betragen unter der Nullhypothese bei einer Irrtumswahrscheinlichkeit $2\alpha = 0,01$: 171 - 294.

Diese Signifikanzschranken werden nach außen überschritten, es gilt zweiseitig $x \neq y$, wenn $T_1 = T_{\text{links}}$

oder $T_1 = T_{\text{rechts}}$

In diesem Fall ist T_1 größer als T_{rechts} (315).

Das ergibt: Die Zweifarbstoffwerte waren zu Behandlungsbeginn signifikant höher als unter IT-Behandlung, oder umgekehrt.

2. Verhalten der Zweifarbstoffwerte nach Fortlassen von Thiosemicarbazon aus der Medikamenten-kombination

x = niedrigster Wert unter Behandlung mit IT													
y = Wert nach Fortlassen von Thiosemicarbazon aus der Behandlung (Angabe in %)													
x:	34	37	38	45	47	55	57	61	64	72	72	74	75
y:						48		62		68	72		
0:	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	14
x:												16	17
y:	79	80		85	90	91	94	98	100	100	100	100	100
0:	18	19	20	21	22,5	24	25	26	27	28	29	30	30

Die Summe aller Ordnungszahlen $x = T_1 = 153,5$ $N_1 = 15$

Die Summe aller Ordnungszahlen $y = T_2 = 311,5$ $N_2 = 15$

Die Signifikanzschranken für T_1 bei N_1 u. $N_2 = 15$ betragen unter der Nullhypothese bei einer Irrtumswahrscheinlichkeit von $2 \alpha_{\text{fpha}} = 0,01 : 171_{\text{links}}$

und 294_{rechts} $T_1 = \text{kleiner } T_{\text{links}}$

Das ergibt: nach Fortlassen von Thiosemicarbazon aus der Behandlung sind die Zweifarbstoffwerte signifikant höher als unter Behandlung mit IT, oder umgekehrt.

Statistische Berechnung

Ergebnisse der Zweifarbstofftestuntersuchung IP

a = Wert zu Therapiebeginn

b = niedrigster Wert unter IP-Behandlung

lfd. Nr.	a	b	Differenz x_i	x_i^2	$(x_i + 1)^2$
1	100	100	0	0	1
2	100	100	0	0	1
3	99	100	+ 1	1	4
4	100	100	0	0	1
5	100	100	0	0	1
6	100	100	0	0	1
7	83	83	0	0	1
8	100	84	-16	256	225
9	100	92	- 8	64	49
10	98	94	- 4	16	9
11	100	68	32	1 024	961
12	88	66	-22	484	441
13	80	70	-10	100	81
14	76	70	- 6	36	25
15	56	100	+44	1 936	2 025
16	63	100	+37	1 369	1 444
17	78	88	+10	100	121
18	85	100	+15	225	256
19	86	100	+14	196	225
	<u>1 692</u>	<u>1 715</u>	<u>+23</u>	<u>5 807</u>	<u>5 872</u>

Der durchschnittliche Wert zu Behandlungsbeginn $\bar{x}_a$

= $1\,692:19 = 89,06$. der durchschnittliche Wert unter
IP-Behandlung $\bar{x}_b = 1\,715:19 = 90,27$

Die durchschnittliche Erhöhung des Wertes $\bar{x} = \bar{x}_b - \bar{x}_a = 1,21$

oder $\frac{1715-1692}{19} = \frac{23}{19} = 1,21$

die Streuung $s^2 = \frac{1}{N-1} (Sx_i^2 - \frac{(\sum x_i)^2}{N}) = \frac{5307 - 1,21 \cdot 23}{18}$

= $\frac{5779,17}{18} = 321,06$. Standardabweichung $s = \sqrt{321} = 17,9$

der Prüfwert $t = \frac{\bar{x}_b - \bar{x}_a}{s} \sqrt{N} = \frac{1,21 \cdot 19}{17,9} = 0,295$

Bei N-1 Freiheitsgraden entspricht dieser Wert einer Irrtumswahrscheinlichkeit 2 p größer 70 %.

Somit ist die Erhöhung des Zweifarbstoffwertes unter IT-Behandlung nicht signifikant.

$$\text{Die Kontrolle } (x_1 + 1)^2 = x_1^2 + 2x_1 + N$$

= 5872 = 5807 + 46 + 19 = 5872 zeigt,
daß die Berechnung der Quadrate richtig ist.

Ergebnisse der Zweifarbstofftestuntersuchungen IP

Berechnung nach dem Wilcoxon-Test für Paardifferenzen:
Rangierte Werte der Differenzen unter IP-Behandlung

	+1	-4	-6	-8	-10	+10	+14	+15	-16	-22	-32	+37	+44	N=13
0:	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	

Die Summe der Ordnungszahlen der negativen Differenzen
T - = 44, die Summe der Ordnungszahlen aller positiven
Differenzen T + = 47.

Die Differenzen = 0 sind fortgelassen.

Die Signifikanzschranken für T- bei N = 13 betragen unter
der Nullhypothese bei einer Irrtumswahrscheinlichkeit
2 alpha = 10 %: 21 - 70. Diese werden nicht erreicht
oder nach außen überschritten.

Vergleich des Behandlungserfolges (3.3.),
bakteriologisch (3.3.3),
nach qualitativen Merkmalen (3.3.3.1)

Statistische Berechnungen

3.3.3.1.1 Mikroskopische Konversionen

Mikroskopische Ergebnisse nach 2 Monaten, alle Fälle
IP und IT - Berechnung nach dem Vierfeldertest

Mikroskopische Befunde

	Negativ	Positiv	Total
IP	34	8	42
IT	<u>27</u>	<u>16</u>	<u>43</u>
	61	24	85

$$t^2 = \frac{34 \times 16 - 8 \times 27}{61 \times 24 \times 42 \times 43} \times 85 = \frac{544 - 216}{\dots} \times 85$$

$$= \frac{328^2}{\dots} \times 85$$

....

$$\begin{aligned} \log 61 &= 1,78533 \\ 24 &= 1,38021 \\ 42 &= 1,62325 \\ 43 &= 1,63347 \\ &6,42226 \end{aligned}$$

$$\begin{aligned} \log 328 &= 2,51587 \\ 328 &= 2,51587 \\ 85 &= 1,92942 \end{aligned}$$

$$\begin{aligned} &6,96116 \\ &6,42226 \end{aligned}$$

$$0,53890 = \log t^2$$

$$\begin{aligned} \log t &= 0,53890 : 2 = 0,26945 \\ \text{antilog} &= 1,86 = t \end{aligned}$$

Bei einem Freiheitsgrad $N - 1 = 84$ entspricht dieser Prüf-
wert t einer Irrtumswahrscheinlichkeit von

2 p = kleiner 10 %
größer 5 %

$$\begin{aligned} (\text{Tabellenwert für } 2 p &= 5 \% = 1,9886 \\ 2 p &= 10 \% = 1,6632) \end{aligned}$$

Mikroskopische Ergebnisse nach 3 Monaten, alle Fälle

	negativ	positiv	total
IP	40	4	44
IT	<u>35</u>	<u>10</u>	<u>45</u>
	75	14	89

$$t^2 = \frac{40 \times 10 - 45 \times 4}{75 \times 44 \times 14 \times 45} \times 89$$

$$\log 75 = 1,87506$$

$$14 = 1,14613$$

$$44 = 1,64345$$

$$45 = 1,65321$$

$$6,31785$$

$$\log 260 = 2,41497$$

$$260 = 2,41497$$

$$89 = 1,94939$$

$$6,77933$$

$$- 6,31785$$

$$0,46148 = \log t^2$$

$$\log t = 0,46148 : 2 = 0,23074$$

$$\text{antilog } t = 1,701$$

Dieser Prüfwert t entspricht bei einem Freiheitsgrad

N - 1 = 88 einer Irrtumswahrscheinlichkeit von

2 p = kleiner 10 %

größer 5 %

(Tabellenwert für 2 p = 5 % = 1,9873

2 p = 10% = 1,6624

3.3.3.1.2 Kulturelle KonversionenKulturelle Ergebnisse nach 3 Monaten, alle Fälle

Kulturen

	negativ	positiv	total
IP	40	4	44
IT	<u>33</u>	<u>10</u>	<u>43</u>
	73	14	87

$$t^2 = \frac{(40 \cdot 10) - (4 \cdot 33)}{73 \cdot 14 \cdot 44 \cdot 43} \cdot 87$$

$$40 \cdot 10 = 400$$

$$- 4 \cdot 33 = 132$$

$$268$$

$$\begin{array}{rcl}
 \log 268 & = & 2,42813 \\
 268 & & 2,42813 \\
 87 & & \underline{1,93952} \\
 & & 6,79578 \\
 - & & \underline{6,28637} \\
 & & 0,50941 = \log t^2
 \end{array}
 \qquad
 \begin{array}{rcl}
 \log 73 & = & 1,86332 \\
 14 & & 1,14613 \\
 44 & & 1,64345 \\
 43 & & \underline{1,63347} \\
 & & 6,28637
 \end{array}$$

$$\log t = 0,50941/2 = 0,25470, \text{ antilog} = \underline{1,798} = t$$

Dieser Prüfwert t entspricht bei einem Freiheitsgrad von $N - 1 = 86$ einer Irrtumswahrscheinlichkeit von 2 p kleiner 10 % (Tafelwert 1,6628)
 größer 5 % (Tafelwert 1,988)

Kulturelle Ergebnisse nach 3 Monaten für die Gruppen mit Kavernen 2 - 4 cm, mehrere + über 4 cm, eine und mehrere

Kulturen

	negativ	positiv	total
IP	14	1	15
IT	<u>11</u>	5	16

nach Yales Korrektur

IP	13,5	1,5	15
IT	<u>10,5</u>	<u>5,5</u>	<u>16</u>
	24,0	7,0	31

$$\begin{aligned}
 t^2 &= \frac{13,5 \cdot 5,5 - 10,5 \cdot 1,5}{24 \cdot 7 \cdot 15 \cdot 16} = \frac{74,25 - 15,75}{58,50} \\
 &= \frac{58,50}{58,50} = 1
 \end{aligned}$$

$$\begin{array}{rcl}
 \log 58,5 & = & 1,76716 \\
 58,5 & & 1,76716 \\
 31 & & \underline{1,49136} \\
 & & 5,02568 \\
 - & & \underline{4,60552} \\
 & & 0,42016 = \log t^2
 \end{array}
 \qquad
 \begin{array}{rcl}
 \log 24 & = & 1,38021 \\
 7 & & 0,84510 \\
 15 & & 1,17609 \\
 16 & & \underline{1,20412} \\
 & & 4,60552
 \end{array}$$

$$\log t = 0,21008, \text{ antilog} = 1,662 = t$$

Dieser Prüfwert t entspricht bei einem Freiheitsgrad $N - 1 = 30$ einer Irrtumswahrscheinlichkeit von 2 p

>10 % (Tafelwert 1,697)
 <20 % (Tafelwert 1,510)

Vergleich des Behandlungserfolges (3.3) nach quantitativen Merkmalen (3.3.3.2)

Statistische Berechnung

Untersuchung über den Einfluß des Alters der Tuberkulose auf eine antituberkulöse Behandlung (3.3.3.2.2)

Untersuchung B₁ gegen B₂ (männlich + weiblich, IP + IT) bis einschließl. 2-4, mehrere Berechnung nach dem Wilcoxon-Test für 2 Stichproben
Keimzahlreduktion nach 3 Monaten

B ₂				0	0	0	0			0.2	0.2	
B ₁	-1.8	-0.2	-0.2	0	0	0	0	0	0	0.2	0.2	0.2
O:	1	2	3	4				12			23.5	
B ₂			1.5	1.8	2.0	2.0	2.0		2.3			
B ₁	0.2	0.2	1.0		2.0	2.0	2.0	2.0		2.7	3.0	
O:		28	29	30	34		38		39	40		
B ₂	3.4	3.4	3.4			4.1						
B ₁	3.4	3.4	3.4	3.4	3.7	3.7	4.1	4.1	4.1	4.1		
O:		44		48	49	50		53				
B ₂	4.3	4.3	4.3		4.7							
B ₁	4.3	4.3	4.3	4.3	4.5	4.7	4.7	4.7	4.7	5.4		
O:		59		63		66.5		70				

N₁ = 21 T₁ 734.5
N₂ = 49 T₂ 1750.5

Die Signifikanzschranke für T₁ bei N₁ = 21, N₂ = 49 betragen für 2 alpha = 10 % : 592 - 899. Somit werden die Signifikanzschranken nicht erreicht oder nach außen überschritten.

Keimzahlreduktionen nach zwei Monaten:

B ₂	0	0	0	0	0	0	0.2											
B ₁	-2.0	0	0	0	0	0	0	0.2	0.2	0.2	0.2	0.6	1.0	1.1				
0:	1				9.5				20.5			24	25	26				
B ₂	1.7	2.0	2.0	2.0	2.0	2.0						3.4	3.4	3.4				
B ₁	1.7	2.0	2.0	2.0	2.0	2.0	2.0	2.1	2.7	2.7	3.0	3.4	3.4	3.4	3.4			
0:	27.5				33.5			39	40	41	42				45.5			
B ₂							4.3	4.3	4.3									
B ₁	3.7	3.7	3.7	4.1	4.1	4.1	4.3	4.3	4.3	4.3	4.5	4.5	4.5	4.7				
0:	49	50	51	52	53	54	58	59	60	62.5								

Die Summe T_1 (Summe aller Ordnungszahlen 0) für B_2 ($N_1 = 19$) beträgt = 612, die Summe T_2 für B_1 ($N = 48$) beträgt = 1.666.

Die Signifikanzschranken für T_1 bei $N_1 = 19$ und $N_2 = 48$ betragen bei 2 alpha = 10 %: 525-766. Somit werden die Signifikanzschranken nicht erreicht oder nach außen überschritten.

Ergebnis nach 2 Monaten

m.	0	0	0	0	0	0	0	0,2	0,2	0,4	0,6	1,0
w.	-2,0	0	0	0	0	0	0	0,2	0,2	0,2	0,9	
0:	1				10			21,5		25	26	27 28
m.				2,0	2,0	2,0	2,0	2,1	2,7	3,4	3,4	3,4
w.	1,1	1,7	1,7	2,0	2,0	2,0	2,0	2,0	2,7	3,0	3,4	3,4
0:	29	30	31	36,5				42	43,5	45	49	
m.	3,7	4,1	4,3	4,3	4,3	4,3	4,3	4,5	4,7	5,0	5,2	N ₁ = 33
w.	3,7	3,7	4,1	4,3	4,3	4,3	4,5	4,5	4,7		N ₂	
0:	54	57	62				67	69,5	71	72	N ₂ = 39	

Summe $T_1 = 1312,5$ Summe $T_2 = 1315,5$

Der Erwartungswert für $T_1 = T' = 33.73/2 = 1204,5$

Die Varianz $d^2_{T_1} = 39.1204,5/12 = 46.975,5/12 \neq 3.914,5$

Der Prüfquotient $q = (T_1 - T') / \sqrt{d^2_{T_1}} = 108/62,6 \neq 1,72(6)$

Dieser Prüfwert entspricht einer Irrtumswahrscheinlichkeit von $> 5\%$. ($5\% = 1,96$).

Statistische Berechnung zu 5.3.3.2.4

Einfluß des Alters der Patienten auf eine antituber-
kulöse Behandlung: männliche Patienten unter 30 Jahre
gegen männliche Patienten über 30 Jahre, IP + IT, B₁ +
B₂, Berechnung nach dem Wilcoxon-Test für 2 Stichproben

x = Patienten unter 30 Jahre

y = Patienten über 30 Jahre, rangierte Werte der Keim-
zahlreduktionen

Ergebnis nach 3 Monaten

x			-0,2	0		0,2	1,0	2,0	2,0
y	-2,8	-1,8	-0,2	0000000		0,2		2,0	2,3
O:	1	2	3,5	8,5		13,5	15	17	19

x	3,4			4,1			4,3		
y	3,4	3,4	3,7	4,1	4,1	4,1	4,3	4,3	4,3
O:	21		23		25,5		30		

x	4,7						5,0	5,0	5,4	N=13
y	4,7	4,7	4,7	4,7	4,7	4,7	4,8	4,8	5,4	N=32
O:			36				40	41	42	43

Die Summe der Ordnungszahlen T₁ für x = 316,5

T₂ für y = 718,5

Die Signifikanzschranken für T₁ bei N₁ = 13 und N₂ = 32

betragen bei einer Irrtumswahrscheinlichkeit 2 alpha

= 10 % : 232 - 366. Die Signifikanzschranken werden nicht
erreicht oder nach außen überschritten.

Berechnung nach Wilcoxon-Test für Paardifferenzen:

Zahl der Paare: bis 2 cm eine: 1, mehrere: 4,
 2-4 cm eine: 2, mehrere: 0
 über 4 cm eine: 1, mehrere: 2, insgesamt: 10

Rangierte Werte der Keimzahlreduktionen IP - IT
 nach 2 Monaten: (Fortlassen der Differenzen = 0)

-1,0 -2,0 +2,0 +2,3 -3,2 +4,3 -4,8 + 5,4
 0: 1 2 3 4 5 6 7 8

Die Summe der positiven Differenzen $T^+ = 29$
 negativen Differenzen $T^- = 16$

Die Signifikanzschranken für $N = 8$ betragen bei einer
 Irrtumswahrscheinlichkeit $2 \alpha = 10 \% : 5 - 31$.

Diese werden nicht erreicht oder nach außen überschritten.
 nach 3 Monaten:

+0,2 +0,4 -0,6 -1,0 -2,0 +2,3 -3,2 +4,5 + 5,4
 0: 1 2 3 4 5 6 7 8 9

Die Summe der Ordnungszahlen $T^+ = 26$
 $T^- = 19$

Die Signifikanzschranken für $N=9$ bei einer Irrtumswahr-
 lichkeit von $2 \alpha = 10 \% : 8-37$. Diese werden nicht
 erreicht oder nach außen überschritten.

Einfluß des Alters der Patienten auf eine antituberkulöseBehandlung: weibliche Patienten über 45 Jahre gegen weibliche Patienten unter 30 Jahre

Berechnung nach dem Wilcoxon-Test für 2 Stichproben

Ergebnis nach 2 Monaten, rangierte Werte der Keimzahlreduktionen

x = Patienten unter 30 Jahre

y = Patienten über 30 Jahre

x	-2,0	0 0							3,4	3,4	3,7		
y		0 0 0	0,2	0,9	1,3	2,0	2,7					4,1	4,3
0:	1	4	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	

Die Summe der Ordnungszahlen für x = T_1 = 48für y = T_2 = 88Die Signifikanzschranken für T_1 bei $N_1 = 6$ u. $N_2 = 10$

betragen bei einer Irrtumswahrscheinlichkeit 2 alpha = 10 % 35-67. Diese werden nicht erreicht oder nach außen überschritten.

Ergebnis nach 3 Monaten

x	-0,2	00						3,4	3,7			5,4
y		000	0,2	0,9	1,3	2,0	2,7			4,1	4,3	
0:	1	4	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16

Die Summe der Ordnungszahlen für x = T_1 = 50für y = T_2 = 86

Die Signifikanzschranken für T_1 betragen bei $N_1 = 6$ und $N_2 = 10$ bei einer Irrtumswahrscheinlichkeit von 2 alpha = 10 %: 35-67. Diese werden nicht erreicht oder nach außen überschritten

Berechnung nach dem Wilcoxon-Test für Paardifferenzen:

Zahl der Paare:	bis 2 cm	eine: 1,	mehrere: 6
	2-4 cm	eine: 1	mehrere: 0
	über 4 cm	eine: 1	mehrere: 0 insgesamt 9

Rangierte Werte der Keimzahlreduktionen IP-IT (ohne Differenz = 0)

Ergebnis nach 3 Monaten

+0,7	-1,7	+1,8	-2,1	-2,5	+3,0	+4,1	+ 4,3
0: 1	2	3	4	5	6	7	8

Die Summe der Ordnungszahlen der positiven Differenzen $T_+ = 25$, die der negativen Differenzen $T_- = 11$.Die Signifikanzschranken für $N = 8$ betragen bei einer Irrtumswahrscheinlichkeit von 2 alpha 10 %: 5-31. Diese werden nicht erreicht oder nach außen überschritten.

Statistische Hauptuntersuchung 3.3.4

Vergleich der therapeutischen Wirksamkeit IP gegen IT 3.3.4.1

Ergebnisse für die Gruppe mit Kavernen bis einschl. 2-4 cm, mehrere 3.3.4.1.1

1. Ergebnisse nach 2 Monaten. Berechnung nach dem Wilcoxon-Test für 2 Stichproben
Rangierte Werte der Keimzahlreduktionen

IP	0000000	0,2	0,2	0,2	0,2	1,1			
IT	-2,0	000000000	0,2	0,2	0,6	1,0	1,7	1,7	
O:	1	9,5	20,5		24	25	26	27	28
IP	2,0	2,0	2,0	2,0	2,0	2,7	3,0		
IT	2,0	2,0	2,0		2,1	2,7			
O:		33,5			39	40,5	42		
IP	3,4	3,4			4,1	4,1	4,3	4,3	4,3
IT	3,4	3,4	3,4	3,4	3,7	4,1	4,3	4,3	4,3
O:		46	50	52				57	
IP	4,5	4,7			N = 33,	Summe T ₁ =	1	156,5	
IT	4,5	4,5	4,7	4,7	N = 33,	Summe T ₂ =	1	054,5	
O:		62	65						

Berechnung des Prüfquotienten c

Der Erwartungswert T' für T_1 ist unter der Nullhypothese

$$N_1(N_1 + N_2 + 1)/2 = 33 \cdot 67/2 = 1105,5$$

die Varianz $d^2 T_1 = N_2 \cdot T'/12 = 33 \cdot 1105,5/12 = 36481,5/12 = 3040,1$

$$\text{der Prüfquotient } c = (T_1 - T') / \sqrt{d^2 T_1}$$

$$= (1156,5 - 1105,5)/55,13 = 51/55,13 = 0,925$$

Dieser Wert ergibt keine Signifikanz (größer 5 %)

2. Ergebnis nach 3 Monaten

IP	-1,8	-0,2	000000	0,2	0,2	0,2	0,2	1,8
IT		-0,2	00000000	0,2	0,2	0,2	0,2	1,8
O:	1	3	11,5	22,5	27	27	28	29
IP	2,0	2,0	2,0	2,0	3,4	3,4	3,4	4,1
IT	2,0	2,0	2,3	2,3	3,4	3,4	3,4	4,1
O:		33	37	38	41,5	45	46	4,1
IP	4,1	4,3	4,3	4,3	4,3	4,3	4,3	5,4
IT	4,1	4,1	4,3	4,3	4,3	4,3	4,3	5,4
O:	49	55,5	55,5	60,5	64,5	68	68	34

Die Summe der Ordnungszahlen für $N_1 = T_1 = 1205,5$
 Summe der Ordnungszahlen für $N_2 = T_2 = 1140,5$

Berechnung des Prüfquotienten c
 der Erwartungswert für T_1 ist unter der Nullhypothese

$$T' = 34(34 + 34 + 1)/2 = 34.69/2 = 1173$$

die Varianz $d^2T_1 = 34.1173/12 = 39.882/12 = 3323,5$

der Prüfquotient $c = (1205,5 - 1173) / \sqrt{3323}$

$$= 32,5157,64 = \underline{0,551}$$

dieser Prüfwert ergibt ebenfalls keine Signifikanz

Berechnung für die Gruppe der Kavernen über 4 cm (3.3.4.1.2)

Berechnung nach dem Wilcoxon-Test für 2 Stichproben

Ergebnis nach 2 Monaten

Rangierte Werte der Keimzahlreduktionen

IP	0	0,9	1,6	2,7	4,1	4,5
IT	0	0,4	0,9	1,7	3,0	3,4
OT	1,5	3	4,5	6	10	12
				8	11	14
				9	13	

IP	5,4	$N_1 = 8$	T_1	83
IT	4,8 5,0	$N_2 = 10$	T_2	88

Die Signifikanzschranken für T_1 bei $N_1 = 8$ und $N_2 = 10$

betragen bei einer Irrtumswahrscheinlichkeit von $2\alpha = 10\%$: 56 - 96. Die Signifikanzschranken werden nicht erreicht oder nach außen überschritten.

Ergebnis nach 3 Monaten

IP	0	2,0	2,7	4,1	4,7	4,7	5,0	5,4	5,4	8
IT	-2,0			3,0	4,7		5,0	5,4	5,4	$N_1 = 8$
0:	1	2	3	5	6	8	10	13	17	$N_2 = 10$

die Summe der Ordnungszahlen für $IP = T_1 = 82$

Summedder Ordnungszahlen für $\text{IT} = \text{T}_2 = 89$

Signifikanzschranken wie bei Ergebnis nach 2 Monaten. Die Signifikanzschranken werden nicht erreicht oder nach außen überschritten.

Röntgenologische Rückbildung der "minimal"-Fälle

Anfalls- nach 3 Monaten Kavernen	Herde		3 Mon. gegen 2 " insges.		nach 3 Monaten gegenüber Kavernen		Anfang Herde		Alter TB
	id. reg.	prog.	id. reg.	prog.	id. -1/2 +1/2 zu?	zu prog.	id. reg.	prog.	
1	0	4	0	3	1	0	1	4	B 1
1	0	3	0	2	1	0	1	2	B 2
1	keine	0	0	1	0	0	keine	0	AB
1	0	7	0	1	0	0	2	6	0
INH/TSC									
1	1	4	0	2	3	0	0	5	B 1
0	0	0	0	1	0	0	0	0	B 2
0	0	1	0	0	0	0	0	1	AB
0	0	5	0	3	0	0	0	6	0

Röntgenologische Rückbildung der "far"-Fälle

INH/PAS	Herde		3 Mon. gegen 2 " insges.		nach 3 Monaten gegenüber Kavernen		Anfang Herde		Alter TB
	id. reg.	prog.	id. reg.	prog.	id. -1/2 +1/2 zu?	zu prog.	id. reg.	prog.	
0	0	5	0	1	0	0	0	5	B 1
0	0	3	0	2	0	0	0	2	B 2
0	0	0	0	0	1	0	0	1	AB
0	0	8	0	7	2	0	0	3	0
INH/TSC									
1	0	5	0	3	2	0	0	5	B 1
0	0	6	0	1	3	0	0	6	B 2
0	0	0	0	0	0	0	0	0	AB
0	1	7	0	7	5	0	0	7	0

Röntgenologische Rückbildung sämtlicher Fälle

INH/PAS	Herde		3 Mon. gegen 2 " insges.		nach 3 Monaten gegenüber Kavernen		Anfang Herde		Alter TB
	id. reg.	prog.	id. reg.	prog.	id. -1/2 +1/2 zu?	zu prog.	id. reg.	prog.	
4	3	43	0	22	25	0	4	43	0 INH/PAS
6	4	39	1	16	29	2	4	42	0 INH/Cont

Röntgenologische Rückbildung in Abhängigkeit von Kavernentyp, Kavernendurchmesser und Kavernenzahl
 (Angabe in Zahl der Fälle)
 INH/TSC

nach 2 Monaten K a v e r n e n				H e r d e				3 Mon. gegen 2 " insges.				nach 3 Monaten gegenüber Anfang K a v e r n e n				H e r d e			
-1/2 + 1/2 zu?				zu prog. id. reg. prog.				id. reg. prog.				id. -1/2 +1/2 zu? zu prog. id. reg. prog.							
<u>Dickwandige Kavernen bis 2 cm</u>																			
eine Kaverne																			
0	2	1	0	0	1	4	0	1	4	0	0	1	3	1	0	0	0	5	0
mehrere Kavernen																			
2	5	4	1	0	2	12	0	5	9	1	1	1	5	5	3	0	1	14	0
<u>Dickwandige Kavernen mit einem Durchmesser von über 2 cm</u>																			
eine 2-4 cm																			
0	2	2	0	1	1	3	1	2	3	1	0	1	1	3	0	1	2	3	0
eine, 4-6 cm																			
0	4	0	0	0	0	4	0	3	1	0	0	0	2	2	0	0	1	3	0
mehrere, 2-4 cm																			
1	2	2	0	0	0	5	0	1	4	0	0	1	2	2	0	0	0	5	0
mehrere, 4-6 cm																			
0	1	0	0	0	0	1	0	0	1	0	0	0	1	0	0	0	0	1	0
<u>Dickwandige Kavernen insgesamt</u>																			
3	16	9	1	1	4	29	1	12	22	2	1	4	14	13	3	1	4	31	0
<u>Dünnwandige Kavernen insgesamt</u>																			
1	4	0	0	0	0	5	0	0	5	0	0	1	3	1	0	0	0	5	0
<u>pneumonische Kavernen insgesamt</u>																			
2	3	0	1	0	0	5	0	3	3	0	0	1	3	1	1	0	0	5	0

Befunde und Behandlungsergebnisse bei den Diabetikern
der INH/PAS-Gruppe

1. W., E.: 63jährige Patientin, bei der seit 3 Monaten vor stationärer Aufnahme ein Diabetes mellitus entdeckt wurde. Unter Insulinbehandlung Blutzuckernüchternwerte zwischen 152 mg % und 276 mg %.

Bakteriologische Befunde:

zu Therapiebeginn: Sputum Gaffky VIII, Kultur positiv.
 nach 2 Monaten: Gaffky Ø Kultur Ø
 nach 3 Monaten: Gaffky Ø Kultur Ø

Röntgenologische Befunde:

zu Therapiebeginn: weit ausgedehnte (far) Tuberkulose, mehrere pneumonische Kavernen, Durchmesser der größten Kaverne 4-6 cm;

nach 2 Monaten: Rückbildung der größten Kaverne um mehr als die Hälfte. Herde regredient.

nach 3 Monaten: gegenüber 2 Monaten insgesamt Regredienz des Befundes.

nach 3 Monaten gegenüber Therapiebeginn: Regreß der größten Kaverne um mehr als die Hälfte. Herde regredient.

2. K., W.: 77jährige Patientin. Krankheitsdauer des Diabetes nicht bekannt. Unter Insulinbehandlung Blutzuckernüchternwerte zwischen 118 und 352 mg %.

Bakteriologische Befunde:

zu Therapiebeginn: Sputum Gaffky I, Kultur positiv
 nach 2 Monaten: Gaffky Ø, Kultur positiv
 Keime voll sensibel
 nach 3 Monaten: Gaffky Ø, Kultur Ø

Röntgenologische Befunde:

- zu Therapiebeginn: mäßige (moderate) Ausdehnung des Befundes. Mehrere dickwandige Kavernen, Durchmesser der größten Kaverne kleiner als 2 cm.
- nach 2 Monaten: fraglicher Kavernenschluß, Herde regredient;
- nach 3 Monaten: gegenüber 2 Monaten Befund insgesamt gleichbleibend;
- nach 3 Monaten: gegenüber Therapiebeginn fraglicher Kavernenschluß. Herde regredient.

3. K.,K.: 44jähriger Patient mit seit 7 Jahren bekanntem Diabetes mellitus.

Unter Insulinbehandlung Blutzuckernüchternwerte zwischen 115-170 mg %.

Bakteriologische Befunde:

- Zu Therapiebeginn: Sputum Gaffky IV, Kultur positiv
- nach 2 Monaten: Gaffky Ø Kultur Ø
- nach 3 Monaten: Gaffky Ø Kultur Ø

Röntgenologische Befunde:

- Zu Therapiebeginn: mäßige (moderate) Ausdehnung des Befundes. Eine dickwandige Kaverne mit größtem Durchmesser 2-4 cm.
- nach 2 Monaten: Kaverne um mehr als die Hälfte verkleinert. Herde regredient.
- nach 3 Monaten: gegenüber 2 Monaten insgesamt regredient.
- nach 3 Monaten: gegenüber Therapiebeginn Kaverne um mehr als die Hälfte verkleinert, Herde regredient.

8. Literaturverzeichnis

- Alwens, W., J. Eisenblätter u. K.L. Radenbach: Wirksamkeit und Dosierung von Conteben (TB I/698) bei Lungentuberkulose.
Beitr. Klin. Tuberk. 105, 605 (1951)
- Auersbach, K.: Die Stellung der Chemotherapie in der Behandlung der Tuberkulose.
Ther. d. Gegenw. 90, 41-47 (1951)
- Auersbach, K., K. Bartmann, G.W. Kauffmann, A. Krebs, I. Schütz u. P. Steinbrück: Die frühe Erkennung des ungenügenden Effekts der konservativ-chemischen Behandlung bei kavernöser Lungentuberkulose.
Fortschr. Tuberkuloseforsch. 11, 122.
Karger Basel u. New York 1961
- Bartmann, K.: Zur Methodik der klinischen Prüfung von Antituberkulotica. 5. Internationaler Kongreß für Chemotherapie 2. Band pp. 1089 (1967) Wien. Verlag Wiener Medizinische Akademie Wien
- Bartmann, K. u. W. Massmann: Experimentelle Untersuchungen zur Dosierung von INH.
Beitr. Klin. Tuberk. 124, 510 (1961)
- Bartmann, K., I. Schütz u. O.E. v. Vietinghoff-Scheel: Die Ausscheidung sichtbarer, aber nicht züchtbarer Tuberkulosebakterien während der Chemotherapie der kavernösen Lungentuberkulose.
Prax. Pneumol. 18, 273 (1964)
- Berg, G. u. K. Schlicht: 18 Monate klinischer Erfahrung mit Isoniazid bei Lungentuberkulose.
Beitr. Klin. Tuberk. 111, 533 (1954)
- Berkowitz, D.: The value and limitation of the Bromsulfalein test in the study of hepatic function. Vortrag auf dem Symposium on Liver Disease of the American College of Gastroenterologie.
Am. J. Gastr. 37, 611 (1962)
- Böhm, F.: Zur Frage der Leberschädigung durch Abkömmlinge des Thiosemicarbazons (TB I/693).
Klin. Wschr. 28, 548 (1950)

- Böszörményi, M., I. Faust, E. Kanitz u. O. Schweiger:
Beiträge zur medikamentösen Kombinationsbe-
handlung der Lungentuberkulose.
Therapia hungarica 111, 134 (1964)
- Brandner, R.: Beitrag zu den Nebenwirkungen des TB I.
Beobachtungen über Sensibilisierung von Nah-
rungsmittelleiweiß durch TB I.
Dtsch. med. Wschr. 74, 926 (1946)
- Brix, H.: Examinations on the effect of PAS on the
prothrombintime.
Acta tbc. scand. (Københ.) 31, 236-240 (1955)
- Brühl, W.: Falsche Ergebnisse der Leberfunktionsproben
bei bioptisch Lebergesunden.
Münch. Med. Wschr. 6, 268 (1963)
- Comité d'expérimentation thérapeutique de l'Association
Nationale Suédoise contre la Tuberculose.
Rapport préliminaire. Étude portant sur 200
cas.
Bull. Union Internat. contre Tbc 23, 141-151
(1953)
- Diagnostische Grundbegriffe und Klassifizierung der Tu-
berkulose. Ausgabe 1950.
- Autorisierte Übersetzung von Dr. med. E.P. Brauner,
Dr. med. Curt Meyer, Uwe Stahlknecht. Herausgegeben
vom Landesgesundheitsamt Berlin NW 40, Invalidenstr. 52⁺)
- Titel der Originalausgabe: Diagnostic Standards and
Classification of Tuberculosis. 1950 Edition. Copyright
1950 National Tuberculosis Association. 1790 Broadway,
New York, N.Y.
- +) Druck: Thormann & Goertsch, Berlin SW 61, 1951
- East African/British Medical Research Council:
- Comparative trial of isoniazid in combination with
thiacetazone or a substitute diphenylthiourea (SU 1906)
or PAS in the treatment of acute pulmonary tuberculosis
in East Africans. Kurzbezeichnung für Literaturangaben:
East African/B.M.R.C. Thiacetazone/Diphenylthiourea
Investigation (1960).
- Tubercle, London, 41, 399-432 (1960)
- Isoniazid with thiacetazone in the treatment of pulmonary
tuberculosis in East Africa-second investigation.
Kurzbezeichnung für Lit. Angaben: East African/B.M.R.C.
Second Thiacetazone Investigation. (1960).
- Tubercle, London, 44, 301-333 (1963)

Influence of pretreatment bacterial resistance to isoniazid, thiacetazone or PAS on the response to chemotherapy of African patients with pulmonary tuberculosis.

Kurzbezeichnung für Lit. Ang.: East African/B.M.R.C. Pretreatment Drug Resistance Report.

Tubercle, London, 44, 393-416 (1963)

Isoniazid with Thiacetazone (Thioacetazone) in the Treatment of Pulmonary Tuberculosis in East Africa - Third Investigation: The Effect of an Initial Streptomycin Supplement.

Kurzbezeichnung für Lit. Ang.: East African/B.M.R.C. Third Thiacetazone Investigation. Tubercle, London, 47, 1-32 (1966)

Isoniazid with Thiacetazone (Thioacetazone) in the Treatment of Pulmonary Tuberculosis in East Africa-Fourth Investigation: The effect of Increasing Dosage of Isoniazid. Kurzbezeichnung für Lit. Ang.: East African/B.M.R.C. Fourth Thiacetazone Investigation.

Tubercle, London, 47, 315-339 (1966)

Eberhard, H. u. G. Schmidt: Vergleichende Untersuchungen über den Protosil- und Zwei-Farbstoff-Test als Leberfunktionsprüfung.

Dtsch. Med. J. 8, 251-253 (1957)

Ewert, E.G. u. H. Ehrlich: Das Verhalten der Haematopoese unter INH.

Das Deutsche Gesundheitswesen 43, 1293-1299 (1955)

Felsch, Gerhard, Dietfried Jorke u. Edgar Tanner: Die Leistungen der Fermentdiagnostik in der Tuberkulosetherapie.

Zschr. ges. inn. Med. 17, 897-904 (1962), Jena

Forsgren, Eric: Hämorrhagische Diathese nach PAS-Behandlung und Auswertung der PAS-Therapie-Ergebnisse Sv. Läkartiden 48, 880-885 (1951)

Freese, H.: Über die Behandlung der Lungentuberkulose mit Isonicotinsäurehydrazid (INH).

Beitr. Klin. Tuberk. 108, 515-537 (1953)

Fox, Wallace: Realistic Chemotherapeutic Policies for Tuberculosis in the Developing Countries.

Reprinted from Brit. Med. J. Vol. 1, 135-142 (1964)

Gebauer, A.: Täuschungsmöglichkeiten im Röntgenschnittbild, ihre Ursachen und ihre Vermeidung.

Fortschr. Tuberk. Forschg. 11, 264-279 (1961)

- Göggel, K.H., K. Hübner, H. Jungbluth, K.L. Radenbach:
Toxische Schädigung der Leber durch Aethionamid.
3. Intern. Congress of Chemotherapy.
Thieme Verlag Stuttgart, S. 198 (1964)
- Harvey, H.P.B. u. H.J. Solomon: Acute anaphylactic shock
due to para-aminosalicylic acid.
Am. Rev. Tbc. 77, 492-495 (1958)
- Hasselblatt, A. u. T. Hukuhara: Beeinflussung der Eli-
mination von Bromsulphalein (Leberfunktions-
test) durch Tolbutamid.
Arch. exper. Path. Pharmak. 243, 307 (1962)
- Die Wirkung von Tolbutamid auf die Elimination
von Bromsulphalein aus dem Blut.
Klin. Wschr. 42, 449 (1964)
- Heckner, Fritz: TB I - Medikation und Leberschaden.
Klin. Wschr. 27, 753 (1949)
- Heesen, W. u. A. Heidweiler: Besteht die Möglichkeit ei-
ner möglichen Beeinflussung der Lungentuberku-
lose bei Kindern und Jugendlichen durch Conte-
ben?
Med. Klin. 46, 17, 1457-1461 (1950)
- Heilmeyer, L.: Weitere Erfahrungen mit Streptomycin, PAS
und TBI (Conteben) in der Behandlung der in-
ternen Tuberkulose.
Dtsch. Med. Wschr. 75, 473 (1950)
- Heilmeyer, L., W. Schaich, G. Buchegger, H. Kilching,
F. Schmidt u. A. M. Walter: Vorläufiger Be-
richt über Isonikotinsäurehydrazid (Rimifon,
Neoteben) aufgrund experimenteller und klini-
scher Untersuchungen.
Med. Wschr. 94, 1304-1308 (1952)
- Hinrichs, K., H. Poppe, H. Steyer, H. Heidemann: Experi-
mentelle Untersuchungen über die Verteilung von
Thiosemicarbacid mit Hilfe eines S^{35} -markier-
ten Moleküls.
Arch. exper. Path. u. Pharmak. 222, 513 (1954)
- Jancik, E., J. Tousek, M. Mákowá, M. Zelenka: A control-
led clinical trial of isoniazid and hetero-
cyclic thiosemicarbazone compared with isoni-
azid and PAS in pulmonary tuberculosis.
Tubercle, London, 44, 431-442 (1963)

- Jonson, W.J., G. Corte: Inhibition of isoniazid acetylation in vivo and in vitro.
Proc. Soc. Exper. Biol. u. Med. 92, 446 (1956)
- Kalkoff, K.W.: Zur Behandlung der Hauttuberkulose mit TB I/689 E in: Domagk: Chemotherapie der Tuberkulose mit Thiosemicarbazonen.
G. Thieme Verlag Stuttgart 1950, S. 142
- Knüchel, Fritz u. Franz Kienle: Klinische, blutchemische und morphologische Veränderungen nach TBI-Therapie der Lungentuberkulose.
Ärztliche Forschung, Heft 4, I/82- I/95 (1954)
- Köster, K.: a) Klinische Erfahrungen in der Behandlung der Lungentuberkulose mit einer Thiosemicarbazon-Isonicotinsäurehydrazid-Kombination.
Beitr. Klin. Tuberk. 115, 471-479 (1956)
- b) Erworbene Überempfindlichkeitsreaktion als lebensgefährliche Komplikation der Behandlung mit p-Aminosalicylsäure.
Z. Tbk. 106, 254-257 (1955)
- Lauener, H., J. Hodler, G. Favéz, E. Dettwiler u. L.H. Hadorn: Bildung und Ausscheidung der Stoffwechselprodukte von p- Aminosalicylsäure.
Klin. Wschr. 35, 393-401 (1957)
- Lindner, H.: Diagnose der Leber- und Gallenwegserkrankungen mit dem Bromsulphaleintest.
Dtsch. med. Wschr. 91, 1557-1561 (1966)
- Medical Research Council's Tuberculosis and Chest Diseases Research Unit (T.C.D.R.U.):
Streptomycin plus Thiacetazone (Thioacetazone) compared with Streptomycin plus PAS and with Isoniazid plus Thiacetazone in the Treatment of Pulmonary Tuberculosis in Rhodesia.
I.L. Briggs, W.R. Rochester and D.H. Shennan from Infectious Diseases Hospital, Salisbury, Mpilo Chest Hospital, Bulawayo, Chindaroma Hospital, Salisbury.
R.W. Riddel from Department of Bacteriology, Brompton Hospital London, SW 3.
Wallace Fox, J.F. Hefernan, A.B. Miller, A.J. Nunn, H. Stott and Ruth Tall from the T.C.D.R.U.
Tubercle, London, 49, 47-69 (1968)

- Menon, N.K.: Thiacetazone plus isoniazid in domiciliary treatment of pulmonary tuberculosis in Hyderabad. *Tubercle, London*, 46, 19-28 (1965)
- Michel, W.: Klinische Beobachtungen während der Behandlung mit INH (Neoteben und Rimifon). *Münch. Med. Wschr.* 95, 1087 (1953)
- Miller, A.B. Wallace Fox and Ruth Tall: An International Co-operative Investigation into Thiacetazone (Thioacetazone) Side-Effects. from the Medical Research Council's Tuberculosis and Chest Diseases Research Unit. Lynton House, Tavistock Square, London, W.C.I. *Tubercle, London*, 47, 33-72 (1966)
- Miller, A.B.: Thiacetazone Toxicity: A general Review. *Tubercle, London*, 49, 54-58 (1968)
- Nickling, H.G.: Über die Beeinflussung kardial bedingter Leberfunktionsstörungen gemessen an der Bromsulfaleinretention. *Die Medizinische* 45, 2182-2184 (1959)
- Okuyama, Michio: Clinical studies on the effects of anti tuberculous TBI on the pregnant and the fetus (I).
- J. Okasa *City Med. Center* 5, 525-534 (1956). Ref. in *Zbl. Tbk. Bd.* 77, 255
- Patel, R.B., T. Patel, H.C. Mehta: Comparative studies with isoniazid alone, isoniazid with thiacetazone and isoniazid with para-aminosalicylic acid in ambulatory treatment of pulmonary tuberculosis. *Journal of Indian medical Association* 48, 471-478 (1967) Calcutta
- Pribilla, Walther u. Helmut Otte: Hämatologische Beobachtungen bei Behandlung mit TBI/698. *Der Tuberkulosearzt* 11, 633-640 (1949)
- Prinz, F., H.E. Bock, H.G. Scholze, A.A. Müller: Zur histologisch nachweisbaren Leberverfettung bei Tuberkulose. *Dtsch. med. Wschr.* 83, 914 (1958)
- Radenbach, K.L.: Moderner Stand der Chemotherapie. *Dtsch. Med. J.* 24, 773-780 (1965)

- Renovanz, H.D. u. H.F. Tiburtius: Klinische Erfahrungen mit einer INH-Thiosemicarbazon-Kombination bei der Lungentuberkulose Erwachsener. *Ärztl. Wschr.* 11, 453-457 (1956)
- Repke, K.: Zur TB I - Behandlung bei Tuberkulösen Diabetikern. *Zschr. klin. med.* 148, 431 (1951)
- Riess, G. u. H. Schön: Untersuchungen zur Auswertung des Bromsulphalein-Tests. *Ärztl. Forschg.* 14, I / 245-255 (1960)
- Schaich, Walter, Ludwig Stadler u. Walter Keiderling: Ergebnisse einer zweijährigen Conteben- (TB I/ 698) behandlung der Tuberkulose in der Medizinischen Klinik Freiburg i.Br. und Heilstätte St. Blasien. *Beitr. Klin. Tbk.* 104, 465-514 (1951)
- Seri, I.: Die klinische Bedeutung der Tuberkulosebakterienmenge im Auswurf unter tuberkulostatischer Behandlung. *Beitr. Klin. Tbk.* 131, 368-374 (1965)
- Silveira, J.: Unterschiede im Aspekt der Chemotherapie der Tuberkulose in Entwicklungs- und entwickelten Ländern. *Proc. IIIrd International Congress of Chemotherapy.* Stuttgart 1963. Vol. I, p. 104-113
Thieme Verlag Stuttgart 1963
- Simon, G.: Radiology in Epidemiological Studies and some Therapeutic Trials. *Brit. Med. J.* 27, 491 (1966)
- Simmons, G. B.H. Lawrence, A. Resnick, R. De Nicola and R.H. Bennett: Human Pharmacology of p-Formylacetylanilide Thiosemicarbazone (Myvizone). *Am. Rev. Tuberc.* 62, 2, 128-143 (1950)
- Sturm, A.: Zur Frage der Leberschädigung durch Contebenbehandlung. *Dtsch. med. Wschr.* 75, 1335 (1950)

Tuberculosis Chemotherapy Centre Madras: Isoniacid plus Thiacetazone compared with Two Regimens of Isoniazid plus PAS in the Domiciliary Treatment of Pulmonary Tuberculosis in South Indian Patients.

Bull. Org. mond. Santé (Bull. Wld. Hlth. Org. 34, 483-515 (1966)

Tuczek, H. u. M. Saupe: Erfahrungen mit dem Isonicotinyl hydrazid "Remifon" bei Tuberkulose. Med. Wschr. 94, 1308 (1952)

Trautwein, H.: Die Plasma- und Serum-Eiweißreaktionen und die vegetative Funktionslage unter der Behandlung mit Thiosemicarbazon. Ärztl. Wschr. 5, 9/10, 137-140 (1950)

Vivien, J.N., J. Grosset: The level of active isoniazid in the blood serum. Adv. Tuberc. Res. 45, 121 (1961)

Wagner, R. u. J. Messerich: Dysfunktion im Zuckerstoffwechsel nach TB I. Dtsch. med. Wschr. 76, 776 (1951)

Wetzel, U.: Lebertuberkulose. In: Handbuch der Tuberkulose, Band IV, S. 215. Georg Thieme Verlag Stuttgart 1964

WHO (World Health Organisation): WHO Expert Committee on Tbc WHO techn. rep. series 290, p.13-17 (1964)

Wilcoxon, Frank: Individual Comparisons by Ranking methods. Biometrics 1, 80, (1949)

Probability Tables for Individual Comparisons by Ranking Methods. Biometrics 3, 119 (1947)

Wildhirt, E.: Tuberkulose und Lebererkrankungen. Med. Klin. 27, 1065-1069 (1965)

Wissenschaftliche Tabellen, Documenta Geigy. Herausgeber J.R. Geigy AG., Pharma Basel. 7. Auflage.

(Anmerkungen zu den Signifikanzwahrscheinlichkeiten bei medizinischen Untersuchungen S. 158, Wilcoxon-Rangteste S. 193, Tabellen für Vertrauensgrenzen Wilcoxon-Tests S. 124, 128 sowie S. 31,32)

Wohlrabe, H.: Beeinträchtigung der Thebethionverträglichkeit durch Räucherfisch.
Zschr. Tuberk. 99, 50 (1951)

Zerbst, E.: Vergleichende methodische Untersuchungen zur Auswertung des Bromsulphalein-Tests.
Berliner Medizin, 9, 206-208 (1958)

Zimmer, V.: Bromsulphalein-Leberfunktionstest.
Ärzt. Forsch. 10, /68-80 (1956)

Zürn, Hans: Untersuchungen zu den Ursachen einer vermehrten Blutungsneigung unter der Behandlung von INH.
Dtsch. Gesundheitswesen 10, 140-143 (1955)

Herrn Professor Dr. med. Karl Bartmann bin ich für die Überlassung des Themas der vorliegenden Arbeit und der mir gewährten hilfreichen Anleitung zu Dank verpflichtet.

Herrn Professor Dr. med. Karl Ludwig Radenbach, Klinik für Lungenkranke Heckeshorn, danke ich für die Überlassung der Arbeitsunterlagen. Frau Oberärztin Dr. med. Ingeborg Schütz, Klinik Heckeshorn, stand mir mit ihrem Rat bei der Interpretation von Röntgenbefunden zur Seite.

Herrn Professor Dr. Dr. Fuchs, Institut für Medizinische Statistik und Dokumentation im Klinikum Steglitz der Freien Universität Berlin, danke ich für die Beratung hinsichtlich der Planung und Durchführung der statistischen Untersuchungen.

Herrn Diplom-Mathematiker Bambynek vom Rechenzentrum der Bayer-Werke AG Leverkusen danke ich für die Durchführung der statistischen Analyse der Blutbildergebnisse.

L e b e n s l a u f

Am 13. August 1939 wurde ich als Sohn des Lehrers Ortwin Meyer und seiner Ehefrau, der Lehrerin Gertrud Meyer, in Anhaltsberg/Ostpr. geboren.

1946 wurde ich eingeschult. Ab 1952 war ich Schüler des Neusprachlich-Naturwissenschaftlichen Gymnasiums Leibniz-Schule in Hannover und bestand dort im Februar 1959 die Reifeprüfung.

Im Wintersemester 1959 begann ich das Studium der allgemeinen Medizin an der Freien Universität Berlin und bestand dort im Oktober 1965 die Ärztliche Prüfung.

Während meiner Medizinalassistentenzeit war ich 2 Monate an der Klinik für Lungenkranke Heckeshorn, jeweils 6 Monate an der Chirurgischen und Inneren Abteilung des Städtischen Krankenhauses Wannsee, 4 Monate an der Frauenklinik Pulsstraße und 6 Monate an der Neuropsychiatrischen Klinik Waldhaus Nikolassee in Berlin tätig.

Seit dem 1. Januar 1968 bin ich Assistenzarzt an der Inneren Abteilung des Städtischen Krankenhauses Spandau.

